napoleon onulescu





RELAŢIA DINTRE MOLA HIDATIFORMĂ ŞI CORIOEPITELIOM

Napoleon Onulescu

Medic primar
obstetrică-ginecologie
Doctor în medicină

RELAŢIA DINTRE MOLA HIDATIFORMĂ ŞI CORIOEPITELIOM



EDITURA MEDICALĂ
BUCUREŞTI 1973

INTRODUCERE

Una dintre cele mai interesante probleme de obstetrică, atît din punct de vedere teoretic, cît și practic, este degenerarea trofoblastului (molă sau corioepiteliom), degenerare care este cunoscută încă de pe vremea lui Hipocrate.

Pînă în timpul de față, problema fiziopatologică — parțial conturată — este departe de a fi definită. Este de subliniat faptul că, deși persistă numeroase necunoscute în mecanismul etiopatogenic, terapia actuală cunoaște succese importante atît din punct de vedere profilactic, cît și curativ, reușindu-se prin chimioterapia antimetabolică să se poată vindeca o boală cu nete caractere maligne.

Dacă mola hidatiformă, atîta vreme cît a fost examinată numai macroscopic, reprezenta aparent o raritate, cercetările sistematice de histopatologie făcute în boala abortivă au arătat că degenerările molare sînt deosebit de frecvente (o treime din cazuri după Hertig), fapt care a facilitat oamenilor de știință contemporani să definească entitatea avortului molar.

Progresele actuale au fost mult ușurate de alte explorări complementare. Cităm în acest sens relațiile biologice, care au un deosebit interes pentru practica ginecologică obstetricală, deoarece permit diagnosticul degenerării molare în fază preclinică și evaluează rezultatele terapeuticii, reprezentînd în acest fel o metodă excelentă de urmărire a evoluției îndepărtate a unei femei cu avort molar.

Avînd în vedere că boala atinge femeile în perioada de activitate sexuală, diagnosticul precoce şi terapia eficientă a degenerării molare şi coriocarcinomatoase sînt importante atît pentru funcţiile aparatului de reproducere feminin, cît mai ales pentru prognosticul quo ad vitam *al femeii.*

În adevăr, tratamentul medicamentos profilactic şi curativ al degenerărilor trofoblastice maligne a putut îndepărta atitudinea chirurgicală mutilantă, păstrînd integritatea funcţională a aparatului genital al femeii bolnave. Deci, pe de o parte, perfecţionarea metodelor de diagnostic, iar pe de altă parte, eficacitatea metodelor de tratament au făcut ca degenerarea molară — cu consecinţa ei frecventă, degenerarea corioepiteliomatoasă — să nu mai reprezinte o groaznică fatalitate pentru medicii de specialitate.

Situaţia actuală a problemei în literatură, cu multiplele aspecte etiopatogenice de diagnostic precoce şi de conduită profilactico-curativă, ne-a determinat să facem o analiză în actualitatea noastră sanitară, în relaţia dintre molă şi corioepiteliom.

Avînd în vedere criteriile destul de estompate, atît din punct de vedere histopatologic, cît şi de laborator a degenerărilor molare maligne care stabilesc sancţiunea terapeutică, în lucrarea noastră vom căuta să conturăm parametrii actuali care să permită în practică, cu un risc de eroare scăzut, individualizarea caracterelor de malignizare cu mijloacele existente în practica curentă.

TABLA DE MATERII

DEFINIȚIE

Mola hidatiformă este definită ca o degenerescență distinctă a vilozităților coriale, care, în general, antrenează moartea fătului; ea prezintă o anomalie de vascularizație însoţită de hipoplazie epitelială și de distrofie conjunctivă, importantă rămînînd proliferarea trofoblastică.

Corioepiteliomul este afecțiunea malignă cea mai gravă, care se dezvoltă de obicei în organismul matern prin proliferarea ectopică a celulelor fetale și anume din celulele sinciţio- și citotrofoblastice care alcătuiesc epiteliul de înveliș al vilozităților coriale. În literatură este cunoscută și sub alte denumiri: chorioepitelioma malignum, choriocarcinoma, deciduom malign boala Sänger etc.

Degenerescența malignă a trofoblastului ovular, cancerizarea epiteliului ovular, generează în organismul purtător o tumoare eterogenă, cu secreție endocrină de gonadotrofine. Această tumoare nu este cunoscută la animale.

ISTORIC

Se pare că mola hidatiformă a fost cunoscută din timpuri vechi, Hipocrate cunoscînd degenerescența chistică a trofoblastului ca o cauză de avort.

Roland d'Utrecht, în 1926, consacră un capitol important istoricului acestei boli. Unele scrieri din evul mediu reiau această constatare, De Graff descriind ulterior foliculul de ovar pe care-l face responsabil de molă. Mai tîrziu, în 1949, teoria prezentată de Gordon face din molă o tumoare de origine ovariană, asemănătoare cu unele tumori ale granuloasei, apropiindu-se prin aceasta de opinia lui De Graff, iar Rinjsch, în 1961, descrie mola ca un parazit aparţinînd placentei. Descrierea afecțiunii, așa cum o cunoaştem azi, este mai veche (1895) și aparţine lui Marchand.

În studiul istoric mai trebuie înscrise și lucrările dnei Boivin și ale lui Velpeau (1827) și De Brique (1904).

Corioepiteliomul, cunoscut mult mai aproape de timpurile noastre, apare la primele descrieri ale lui Sänger (1888) ca fiind de origine maternă. Originea fetală, derivînd din corionul ovular, a fost recunoscută de Gostschalk în 1893, apoi de Fraenkel și Marchand (1898), care îi stabileso tabloul de afecțiune recunoscut și azi.

De la această epocă, acestui subiect i-au fost consacrate numeroase lucrări.

La noi în ţară, această problemă a preocupat încă de mult timp pe numeroşi autori. Astfel, de la comunicarea princeps, pentru noi, în 1926, cînd prof. N. Gheorghiu şi dr. M. Georgescu comunică un caz de corioepiteliom uterin cu metastaze pulmonare, urmează în 1934 teza drului M. Popescu: „Consideraţii asupra studiului corioepiteliomului uterin“, în 1946, dr. M. Cevali: „Un caz de corioepiteliom malign al uterului“, în 1947 dr. M. Constantinescu şi colab.: „Un caz de sarcină în luna a V-a asociată cu fibrom uterin, diabet şi corioepiteliom“, şi în 1957 dr. V. Diaconu: „Patru cazuri de corioepiteliom“.

În ultimul deceniu, contribuţii la acest studiu au fost aduse de Dan Alessandrescu, P. Sîrbu, N. N. Gheorghiu, Vl. Vasiliu, Alexe Cristea şi G. Dumitrescu.

Avînd în vedere importanţa problemei, în 1946, în S.U.A. a fost introdus registrul corioepiteliomului, al cărui prim director a fost Emil Novak. Datorită numeroaselor cercetări microscopice s-a putut obţine o documentaţie care a permis o bună cunoaştere a leziunilor histologice, încercîndu-se şi definirea unor elemente prognostice care, deşi nu sînt universal admise, par a avea o valoare intrinsecă.

1. ANATOMIE PATOLOGICĂ

1.1. MOLA HIDATIFORMĂ

Macroscopic. Macroscopic, mola hidatiformă prezintă numeroase aspecte:

— *Mola tipică*, cu granule mari, la care diagnosticul se pune relativ ușor. Se prezintă sub forma unei mase voluminoase formată din aglomerări de vezicule de mărimea unui bob de strugure, mai mult sau mai puțin opalescente, translucide, dispuse în ciorchine și care se întrepătrund. Veziculele au aspect hidropic și sînt unite între ele printr-un pedicul la o masă mai mult sau mai puțin densă: corionul.

În ansamblu deosebim:

Mola încapsulată, în totalitate învelită în caducă.

Mola difuză, la suprafața căreia se găsesc rămășițe de caducă printre care trec grăunțe molare libere.

Corionul este abundent și veziculele rare; mola este cărnoasă.

— *Mola cu granule mici*, în gămălie de ac. Aspectul acestei placente diferind foarte puțin din punct de vedere macroscopic de aspectul placentei normale, face necesară, cel puțin pentru această formă, examinarea histologică a tuturor placentelor, examinare care va permite decelarea formelor pur microscopice.



Fig. 1, a. Molă hidatiformă. Aspect macroscopic. (colecţia Spitalului clinic de obstetrică şi ginecologie Polizu).

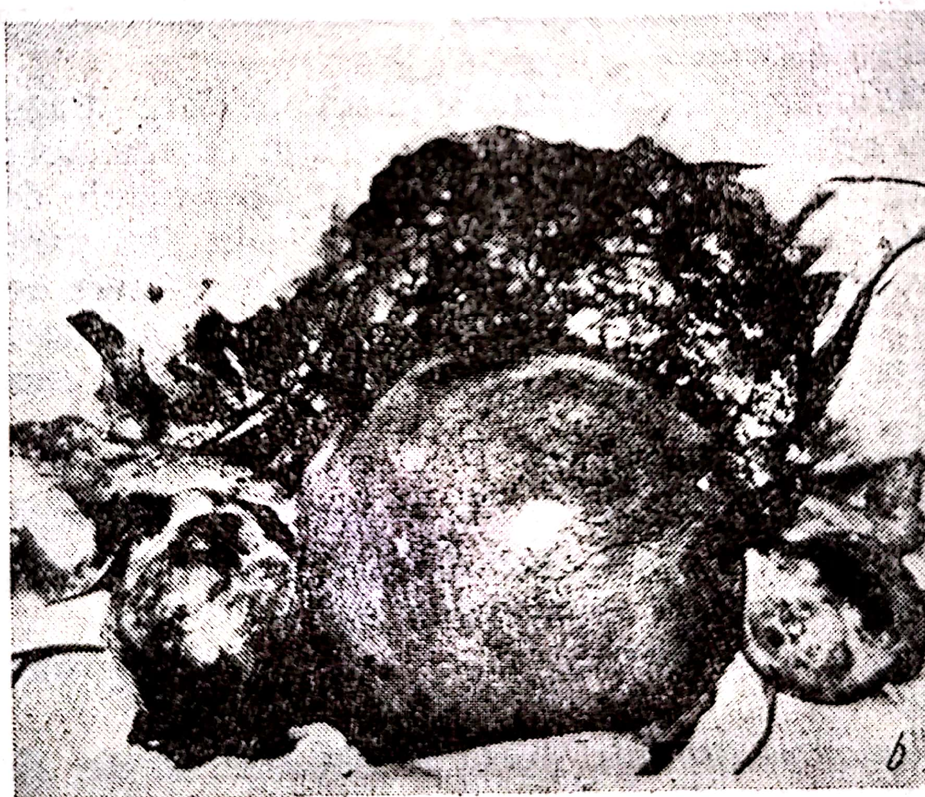


Fig. 1, b. Fotografie luată în timpul unei histerotomii abdominale pentru evacuarea molei hidatiforme. Ambele ovare sînt transformate în chiste luteinice.
Molă parţial proeminentă din uter, incizie verticală în partea inferioară a uterului.
(după Holland and Brews: Manual of obstetrics by Robert Percival, Londra, 1969).

— *Mola totală:* toată masa placentară este alcătuită din granule.

— *Mola parțială:* degenerescența molară se produce în porțiuni izolate ale placentei.

— *Mola embrionată.* Există porțiuni de placentă normală care permit schimburile feto-materne și, deci, nutri-



Fig. 1, c. Vezicule, într-un fragment tipic al unei mole hidatiforme demonstrează variația lor în dimensiune.
(după Holland and Brews: Manual of obstetrics by Robert Percival. Londra, 1969).

ția fătului. Pe măsură ce fătul crește, crescînd și necesitățile schimburilor nutritive, riscul ruperii echilibrului feto-matern se agravează și atrage moartea produsului de concepție. Cum spune Magnin, este un echilibru între potențialul evolutiv și viabilitatea fetală. S-au descris cazuri de molă embrionată cu copii viabili ajunși la termen.

Mola hidatiformă se poate dezvolta, de asemenea, pe unul din cele două ouă ale unei sarcini gemelare. Un asemenea caz este nașterea lui Beclard, atestat de Erland și raportat de Martinez, în care oul molar a fost expulzat înaintea fătului ajuns la termen.

— Pentru depistarea molei hidatiforme, insistăm mult asupra examenului sistematic, microscopic al placentelor,

în orice avort spontan sau provocat, indiferent de datele examenului macroscopic.

— *Mola destruens*. În această formă, țesutul molar pătrunde profund printre fasciculele mușchiului uterin, atingînd sau putînd chiar perfora seroasa (Novak, Seah, 1954).

Această penetrație antrenează procese hemoragice locale, de multe ori importante, putînd invada cavitatea peritoneală, contrar molelor care își au caracterul de malignitate prin potențialul evolutiv al trofoblaștilor, mole cu malignitate locală, al căror înveliș epitelial al vilozităților nu prezintă nici un caracter de malignitate.

Microscopic. Vilozitatea molară apare ca o caricatură a vilozității normale.

Vilozitatea, elementul fundamental al placentei, are un ax conjunctivo-vascular și un acoperiș epitelial — trofoblastul cu dublu strat, unul profund celular — citotrofoblastul sau stratul Langhans (celule cubice sau poliedrice, de obicei în mitoză, cu limite celulare nete, cu nucleu foarte cromatic, uneori neregulat și purtător de unul sau mai mulți nucleoli) și un strat superficial sau sincițiotrofoblastul format din plasmodiu, fără limite celulare nete, conținînd mase de citoplasmă dense, deseori vacuolară, incluzînd numeroși nuclei, tot hipercromatici și de mărime variabilă, fără imagini mitotice.

Vilozitatea se dezvoltă considerabil și are o dublă proprietate: o proprietate hormonală, prin sincițiotrofoblast, care reprezintă sursa de hormoni gonadotropi cu o mare importanță în diagnosticul tumorilor placentare, și o proprietate histolitică particular orientată spre vasele materne, pe care le deschide la nivelul ariei placentare.

Această putere angioplazică poate avea drept corolar posibilitatea de metastazare a fragmentelor vilozitare, nu numai în molă și formele sale degenerate, dar — de asemenea — și în cursul sarcinii normale, cînd sînt distruse la nivelul ficatului și plămînului (Veit). Existența acestor migrații trofoblastice arătate în sarcina normală, la nivelul plămînului de către Nattan-Larrier au fost descrise ulterior de Wagner și în cursul sarcinii normale sau molare.

Țesutul trofoblastic poate fi găsit mai ales la nivelul ganglionilor, chiar după numeroși ani de la evacuarea sarcinii (Kirk.)

Vezicula molară diferă de vilozitate prin faptul că este crescută de volum, turgescentă, iar învelișul său trofoblastic îmbracă diferite grade de anaplazie sau hiperplazie. Pentru mola tipic benignă este caracteristic un epiteliu subțire și turtit, în care alterările interesează, fie stratul epitelial al vilului, fie stroma lui conjunctivă.

Malignitatea molei poate fi suspectată atunci cînd trofoblastul este hipertrofic, dens și exuberant.

Stroma în mola benignă este atinsă de alterări cu caracter regresiv, corionul este lax, uneori absent, cu ochiurile destinse de un lichid amorf, cu absența vaselor sanguine în masa mezenchimală a vilozității (Novak și Seah, 1954), cu infiltrare hidropică, lichefierea fibrelor formînd cavități ce conțin lichid filant. Hertig susține că procesul nu este de natură „degenerativă", ci are la bază dispariția circulației fetale, cu trofoblastul persistent și supraviețuind. Chisturile încep să se formeze din săptămînile 3—5, cînd circulația fetocorială este realizată. Din cauza absenței, dispariției sau morții fătului, circulația corială nu mai ia naștere, fapt ce va duce la disoluția mezodermului.

Bazîndu-se după gradul de hiperplazie și anaplazie a trofoblaștilor, Hertig și Mansele au încercat să claseze mola hidatiformă în șase categorii, mergînd de la mola sigur benignă la cea cu potențialitate malignă afirmată.

— Mola benignă — cu trofoblast normal.

— Mola posibil benignă — cu hiperplazie moderată a ambelor straturi trofoblastice, fără anaplazie evidentă.

— Mola probabil benignă — în care apar mase de elemente trofoblastice hiperplaziate, cu anaplazie discretă. Trofoblastul este foarte abundent.

— Mola posibil malignă — în care se include forma chistică de corioadenom destruens.

— Mola probabil malignă, în care trofoblastul arată o tendință netă de diferențiere cu pierderea așezării normale a celulelor sincițiotrofoblastice. Membranele bazale ale vilozităților sînt rupte.



Fig. 2. Mola veziculară; microfotografie a unei vilozități chistice care arată epiteliu corionic hiperplazic care invadează și se infiltrează mult în decidua. (după Holland and Brews: Manual of Obstetrics by Robert Percival. Londra. 1969).



Fig. 3. Mola veziculară înăuntrul unui uter scos prin histerectomie supravaginală. (după Holland and Brews: Manual of obstetrics by Robert Percival. Londra, 1969).

— Mola malignă, în care celulele trofoblastice manifestă o creştere exuberantă, cu anaplazia trofoblastului.

După malignitatea epiteliului molar, Hertig şi Scheldon descriu 4 grupe de malignitate:

— Forma de endometrită sinciţială, cu grad mic de malignitate, prezintă o proliferare accentuată a sinciţiilor vilozitare, celule gigante cu infiltrat inflamator al corionului şi invazia sinciţială a miometrului.

— Forma de corioepiteliom *in situ* se caracterizează prin invazia locală a endometrului, proliferare marcată a trofoblastului, morfologie celulară schimbată şi ruperea bazalelor.

— Forma de corioadenom destruens se caracterizează prin invazia marcată a miometrului, grad mic de malignizare a celulelor trofoblastice, veziculele molare, care pot perfora chiar uterul, pătrunzînd în cavitatea abdominală; este o formă rar întîlnită, manifestîndu-se prin hemoragii abundente.

— Forma de corioadenom în care citotrofoblastul este acoperit de sinciţiotrofoblastul imatur, stroma vilozitară este invadată de elemente celulare anaplazice, decidua bogată este distrusă prin invazia elementelor trofoblastice; decidua compactă şi spongioasă este distrusă, vilozităţile pătrund în vasele sanguine ale miometrului, creînd posibilităţi de formare a placentei accreta, ceea ce face ca evacuarea completă a molei să fie imposibilă.

După Alter şi Coserove, mola este:

— molă falsă sau de tranziţie, în care modificările sînt degenerative şi pot fi în unele cazuri compatibile cu dezvoltarea fetală (Boweles descrie un făt viu născut în săptămîna a 32-a, cu degenerarea a 75% din placentă). Este vorba, probabil, de ou în care degenerarea molară survine după formarea relativ completă a placentei;

— mola adevărată — modificări neoplazice. Nu este niciodată însoţită de făt, cu excepţia sarcinii gemelare biovulare, care prezintă un făt cu o placentă normală.

Clasificarea internaţională a tumorilor trofoblastice este necesară pentru a defini şi preciza compararea rezultatelor terapeutice:

I. *Diagnostic clinic*

— Nemetastatice.

— Metastatice.
  locale (pelviene);
  extrapelviene.

— Alte informaţii cerute:
  probe:
    — morfologice,
    — nemorfologice;
  antecedente de sarcină:
    — normală,
    — întreruptă,
    — molară;
  tratamente anterioare:
    — netratate,
    — tratate (specificînd tratamentul).

II. *Diagnostic morfologic*

— Molă hidatiformă
    — neinvazivă,
    — invazivă.

— Coriocarcinom.

— Nesigur.

— Alte informaţii cerute:
  — baza diagnosticului:
    chiuretaj,
    piesă histerectomie,
    autopsie,
    altele.
  — modificări ulterioare în diagnosticul morfologic.

Malignitatea molei pare a fi legată de gradul de proliferare trofoblastică (Hertig, Scheldon). În ultimii ani se fac eforturi pentru a se simplifica clasificarea, „Internaţional Union Against Cancer" (New York, 1965) arătînd că: „mola hidatiformă, mola invazivă şi coriocarcinomul sau corioepiteliomul sînt considerate drept stadii evolutive ale aceleiaşi boli: boala trofoblastică".

În ultimii ani, *ultramicroscopia* a pus în evidenţă dezvoltarea variabilă a celulelor sinciţiului trofoblastic şi a

celulelor Langhans, constituind citotrofoblastul, unitate în care raportul acestora nu este constant, atît topografic, cît și numeric (Rigano, 1963). În structura celulelor sincițiului trofoblastic se observă o reducere a elementelor componente, pînă cînd citoplasma prezintă abundente granule de ARN și alterări structurale ale mitocondriilor. În celulele Langhans se pot vedea perechile de mitocondrii dispuse în straturi, cu axe orientate variat, respectînd membrana bazală; forma lor pare alungită, cu contur contorsionat, observîndu-se în anumite locuri cantități marcate de granule ARN în citoplasmă și creșterea raportului nucleocitoplasmatic.

Membrana bazală a trofoblastului molar este mult mai subțire decît a trofoblastului normal.

Studiul histochimic al corionului molar a furnizat de asemenea, date interesante. Recent, unii autori (Jirasek, 1965) au studiat distrugerea glicogenului, a glicoproteinelor și a lactodehidrogenazei în trofoblastul molar, rezultatele scoțînd în evidență o activitate lactodehidrogenazică prezentă în toate celulele trofoblastice, cu indice major în sincițiotrofoblast și în celulele care au invadat peretele uterin. Glicogenul este abundent în citotrofoblaști, mai ales în regiunile de proliferare, în timp ce în sincițiotrofoblast, prezența glicogenului este neregulată, regiuni cu substanța abundentă alternînd cu altele în care, dimpotrivă, substanța este redusă. Glicoproteinele sînt abundente în celulele de origine trofoblastică ce au invadat peretele uterin.

Interpretarea datelor anatomopatologice și a rezultatelor cercetărilor histochimice asupra molei destruens nu este ușoară.

Privind tabloul histopatologic, ne dăm seama cît de reală este afirmația lui Novak care susține că, fie forma veziculară, fie cea destruens, mola provine din țesut trofoblastic de tip matur, chiar dacă diversele aspecte derivă secundar din vili, căpătînd caractere diferențiate, de importanță primară pentru distrugerea celor două tipuri de molă între ele.

Rezultatele cercetărilor histologice fotonice și electronice par să orienteze spre natura neoplazică a molei des-

truens. Rezultatele trebuie evaluate cu prudență, ținînd cont că ne găsim în fața unui țesut trofoblastic în care găsim anaplazii și atipii în mod normal.

Deci, tabloul de ultrastructură este astfel alcătuit încît nu poate lăsa dubii asupra naturii heteroplastice a bolii. Leziunea trebuie interpretată ținînd seama de întinderea ei într-un țesut divers, cu un grad mare de diferențiere normală. Repertoriul citochimic ne face să ne gîndim la un metabolism al carbohidrazelor care se dezvoltă anaerob, cu formarea de acid lactic și producerea de ATP. Cu aceste date putem justifica afirmarea naturii neoplazice, dar nu putem uita că este posibil să fie fundamentul unei proteinogeneze în care ATP trebuie să fie o sursă de energie în prezența glicoproteinelor.

Acești factori metabolici se adaugă producției de gonadotrofină corionică, a cărei certă prezență a fost demonstrată în citotrofoblaști.

1.2. CORIOEPITELIOMUL

Rezultă din degenerescența malignă a țesutului trofoblastic.

Macroscopic. Uterul puțin modificat, puțin crescut de volum, este roșu-violaceu și moale, avînd aspectul unei mase care conține cheaguri hemoragice de culoare roșu închis și prezintă ulcerații, atît pe suprafața peretelui, cît și în grosimea lui.

La secțiune prezintă multiple aspecte:

— în faza incipientă, cavitatea uterină este goală, corioepiteliomul are forma unor noduli rotunzi de talie variabilă, de culoare roșie închis, încorporați în planul muscular uterin;

— în stadiul al doilea, acestor nuclei intramusculari li se asociază o tumoare de formă neregulată, care se evidențiază în cavitatea uterină și care invadează o margine sau fundul uterului: este o tumoare de culoare roșu închis, cu aspect necrotic. Ca în toate tumorile maligne, nu există un plan de clivaj între tumoare și mușchiul uterin. Se citează că în unele părți proliferarea tumorală înglo-

bează o structură vilozitară: mola. Subliniem că nici un caracter macroscopic nu permite să se distingă corioadenomul destruens de corioepiteliom. Prezența elementelor vilozitare nu este în favoarea malignității;

— într-un stadiu avansat, tumoarea poate diseca mușchiul, apărînd sub seroasă.

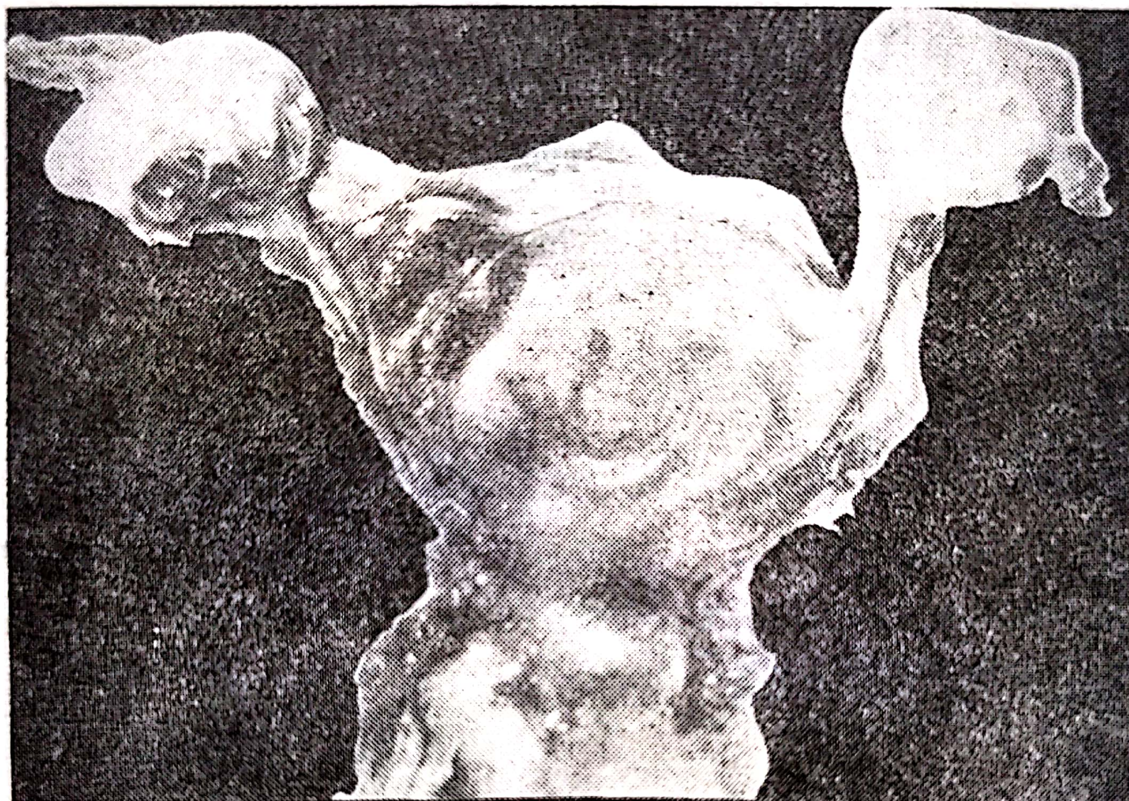


Fig. 4. Corioepiteliom — piesă macroscopică — cu pentrație pînă la seroasă.
(Colecția Spitalului clinic de obstetrică și ginecologie Polizu.)

Din punct de vedere anatomoclinic, Schopper-Pliess diferențiază corioepiteliomul în corioepitelioze și corioepiteliom. Această clasificare o face în urma constatării că, în unele cazuri, aspectul histologic de malignitate este combinat cu un aspect de benignitate cu regresia tumorilor și a metastazelor. Deși malignitatea variază de la caz la caz, corioepiteliomul fiind considerat ca cea mai malignă tumoare, regresiile spontane care au loc după expulzarea oului demonstrează că, în anumite condiții, acestei tumori îi lipsește cea mai importantă caracteristică de malignitate și anume autonomia, chiar și în cazul în care ea a metastazat. Cazurile în care autonomia lipsește, vor regresa, fiind socotite corioepitelioze. Autonomia depinde de for-



Fig. 5. Corioepiteliom — hematoxilină, eozină — văzut cu obiectivul 20.
(colecţia Spitalului clinic de obstetrică şi ginecologie Polizu).

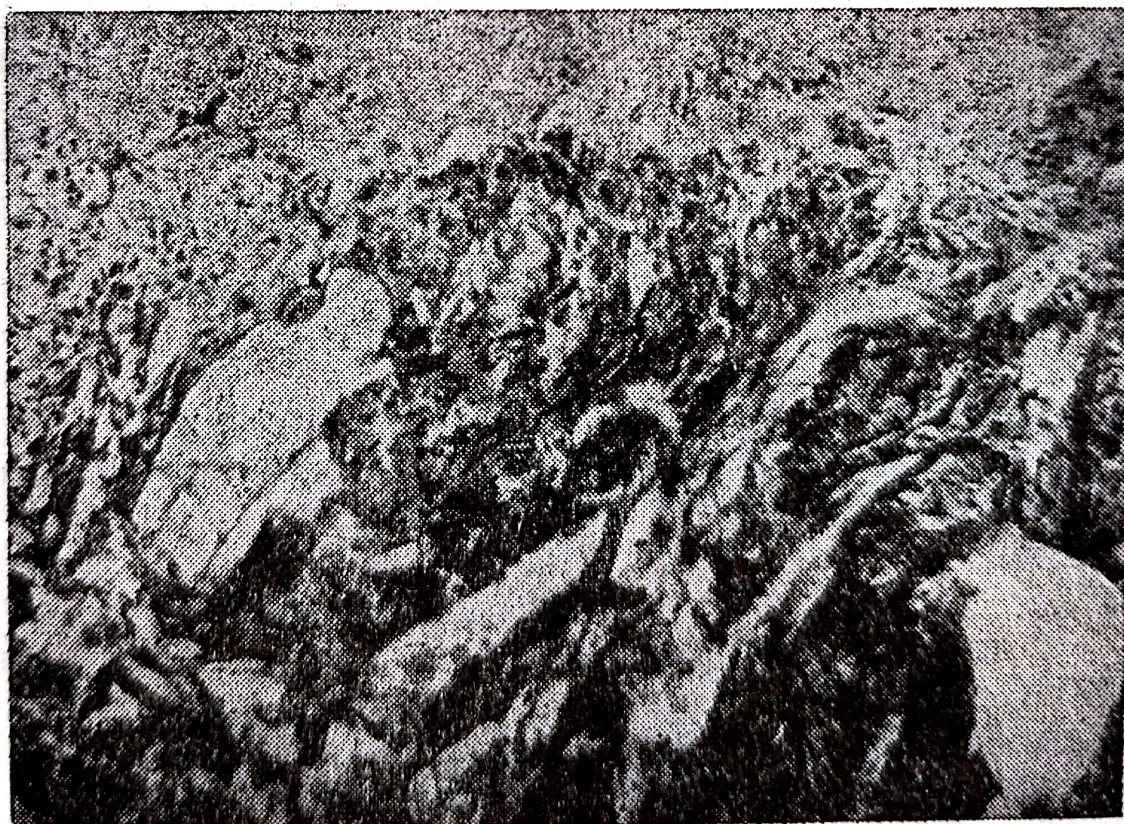


Fig. 6. Corioepiteliom — hematoxilină eozină — văzut cu obiectivul 10.
(colecţia Spitalului clinic de obstetrică şi ginecologie Polizu).

țele de apărare ale organismului și de reactivitatea pe care o posedă la un moment dat.

Microscopic. Nu se găsește nici o vilozitate printre elementele trofoblastice dezordonate ale coriocarcinomului. Stroma este în general absentă, dar se disting numeroase insule hemoragice și necrotice, care sînt mai caracteristice chiar decît modificările morfologice ale celulelor. Deoarece interacțiunea uteroplacentară este intensă, este dificil uneori, în fața unei celule gigantice, să se știe dacă aparține trofoblastului sau miometrului (Cerevas și Isler).

Benirshke și Driscoll (1967) au susținut că, în ceea ce privește coriocarcinomul, acesta este totdeauna compus, atît din elementele sincițiului, cît și din cele ale citotrofoblastului. Novak și Seah (1954) au găsit, de asemenea, în examenele bioptice, ambele elemente (material provenit de la 74 de cazuri, consemnate în registrul de coriocarcinom-Mathieu), și numai într-un singur caz a fost pregnantă preponderența celulelor citotrofoblastice.

Tumoarea, ca și un ou tînăr, se hrănește cu sînge matern și nu posedă vase și țesut conjunctiv propriu.

Propagarea tumorală se face prin invadarea directă și efracție vasculară. Hertz (1961) nu constată nici o schimbare în morfologia coriocarcinomului în cursul transplantării acestuia de la om la animalele de experiență. În multe privințe, ultrastructura tumorii este asemănătoare cu cea a trofoblastului placentar normal.

Majoritatea celulelor pot fi clasificate în două grupuri după asemănarea lor, fie cu citotrofoblastul, fie cu sincițiotrofoblastul vilozității placentare normale.

Celulele stratului Langhans se deosebesc de cele normale din primul trimestru de sarcină prin dimensiunile (celulei) și neregularitatea nucleilor. Citotrofoblastul din placenta umană măsoară aproximativ 20—50 μ, pentru ca în degenerarea malignă să ajungă la un diametru de 100 μ sau chiar mai mare.

Sincițiotrofoblastul din placenta normală se aseamănă cu celula gigantă (Boyd, Huges, 1954; Wistocki și Dempsey, 1955; Perzakis, 1963; Lister, 1964; Andersen și M. Kay, 1966), deosebindu-se doar în ceea ce privește nucleolii, care sînt mai mari și cu încrețituri spre interior. Porii nucleari

măsoară cca 1 000 Å, ceea ce înseamnă de două ori dimensiunea normală (Freeman și Fowcet, 1964—1966).

Nici o caracteristică luată separat, nu este specifică celulelor canceroase, dar numeroasele particularități celulare constatate în coriocarcinom, luate la un loc, sînt similare celor observate în alte tipuri de celule maligne. Dintre aceste caracteristici, două sînt mai importante: hiperplazia nucleară și neregularitatea celulară. Crestăturile profunde ale membranei nucleare, mărind suprafața nucleului, trebuie să luăm în considerație posibilitatea facilitării interschimburilor nucleocitoplasmatice. Dimensiunea mare a polilor nucleari poate avea aceeași consecință. Deși rari, nucleii cu membrane nucleare neregulate pot fi uneori întîlniți în sincițiotrofoblaști (Wislocki, Dempsey, 1955).

În general, celula canceroasă are o structură mai simplă decît cea normală pe deplin diferențiată (Oberling și Bernhard, 1961). Aparatul Golgi este ușor evidențiabil la celulele normale, mai ales la cele de tip citrotrofoblastic.

În celula malignă, elementele aparatului Golgi nu sînt frecvent influențate (Oberling, Bernhard, 1961). În schimb, mitocondriile sînt neregulate ca formă, încrețite, cu puține cristale, deseori avînd un aspect tumefiat. Insistăm asupra acestui tip de mitocondrii deoarce constituie trăsătura caracteristică care distinge de obicei celulele tumorale de trofoblastul normal. Această mitocondrie „tumefiată“ cu cîteva cristale a fost descrisă în numeroase tipuri de tumori (Oberling și Bernhard, 1961).

Cantitatea de reticuli din celulele canceroase tinde să descrească o dată cu diferențierea celulelor tumorale. Numai lamele rare pot fi observate, iar majoritatea granulelor RNA se găsesc libere în citoplasmă. Acest tablou este întîlnit în majoritatea celulelor citotrofoblastice din toate coriocarcinoamele investigate (Mitgley și Pierce, 1963; Wynn, 1963). Celulele sincițiotrofoblastice, pe de altă parte, pot fi recunoscute printr-o citoplasmă bogată cu reticul din placenta normală. Acest tip de reticul endoplasmatic constă din saci dilatați sau vacuole cu un conținut omogen de material de densitate medie.

S-au depus mari eforturi pentru a defini termenul de coriocarcinom. Clinicienii ar prefera o clasificare a excrescențelor trofoblastice, care să indice prognoza. În majo-

ritatea cazurilor, pacientele care nu au fost tratate chimioterapic mor în doi ani. Totuși, Brewer, în 1961, a raportat că din 147 de bolnave înregistrate în registrul Mathieu drept cazuri de coriocarcinom și tratate chirurgical și suplimentate, în două cazuri, prin iradieri, 21 au supraviețuit timp de peste 5 ani. Țesutul prelevat de la aceste 21 de paciente a fost studiat cu atenție de autor, precum și de Hertz (1961), fără însă a se putea scoate în evidență vre-un criteriu morfologic care să poată repera cele 15% leziuni curabile de cele 85% leziuni care au dus la moartea bolnavelor, în ciuda tratamentului.

Datorită acestei lipse de criterii microscopice obișnuite, ar fi de mare valoare dacă un studiu asupra ultrastructurii ar putea da indicații asupra prognozei. Gradul de simplitate citoplasmatică, de diformitate mitocondrială, ar fi un indiciu de malignitate crescută. Numai un examen sub microscop al biopsiilor provenite de la un număr mare de bolnave cu coriocarcinom și un studiu clinic de urmărire ar putea arăta dacă aceste criterii pot fi utilizate. Totuși, aceasta ar fi dificil din cauza rarității bolii, în majoritatea părților lumii. De asemenea, s-ar putea să nu fie posibilă utilizarea unor asemenea criterii chiar și în microscopia electronică, dacă variațiile de evoluție clinică sînt provocate de diferențele de gazdă, mai curînd decît de variațiile de malignitate a tumorii.

Coriocarcinomul produce hormoni gonadotropi. Utilizînd tehnica anticorpilor fluorescenți, s-au adus dovezi în favoarea teoriei că hormonii gonadotropi corionici sînt produși de sincițiotrofoblaști (Midgley și Pierce, 1962). Această părere este sprijinită de prezența unui reticul endoplasmatic abundent în sincițiotrofoblast, în contrast cu cantitatea redusă din citotrofoblast. Este greu de deosebit hormonul gonadotrop corionic, din punct de vedere biologic, și chimic, de hormonul luteinizant din glanda hipofiză. Farguhard și Rinehard (1954), în studiile lor asupra glandei pituitare la șobolan, au constatat că, efectuînd castrarea, au avut drept rezultat proliferarea celulelor cu aspectul unei pecete de inel, cu o vacuolă citoplasmatică mare, precum și a celor cu citoplasmă asemănătoare filigramei, datorită nenumăratelor vacuole neregulate. Bazîndu-și argumentele pe determinări biologice,

acești autori au sugerat că primul tip de celulă este sursa hormonului care stimulează foliculii, în timp ce al doilea tip de celulă este sursa hormonului luteinizant. Este interesant că celule asemănătoare ambelor tipuri au fost găsite în coriocarcinomul transplantat în ficatul hîrciogului (Larsen, 1967). Granulele dense de acest fel găsite în hipofiză și puse în evidență cu microscopul electronic au fost observate în tumoare și nu au fost găsite în trofoblastul placentar normal. Totuși, în unele celule tumorale a fost găsit uneori material granular fin cu o densitate medie inclusă în interiorul membranei. Acest material este bine cunoscut din studiile efectuate asupra citoplasmei sincițiotrofoblastului placentar precoce (Terzakis, 1963) și poate că reprezintă tabloul ultrastructural al hormonului gonadotrop corionic.

Se știe prea bine că virusurile pot provoca leucemia și alte tumori maligne. Datorită etiologiei necunoscute a coriocarcinomului, acest țesut a fost examinat spre a evidenția posibilitatea originii virotice. Nu au fost găsite particule sau cristale asemănătoare virusului.

Totuși, s-ar putea ca țesutul afectat de virus să nu prezinte vreo modificare specifică. Leziunile celulare pot include doar dilatarea nucleolilor, hipertrofia nucleară, distensia mitocondriilor, vacuole citoplasmatice și lizozim, toate putînd să fie semne ale unui efect nespecific, mai curînd decît indicațiile infecției virotice. Cu toate aceste observații, în literatură nu se exclude posibilitatea coriocarcinomului provocat de un virus.

În unele celule au fost puse în evidență două tipuri de corpi intracelulari: primul tip constă din structuri încorporate concentric, fără component granular, în timp ce al doilea tip are numeroase granule în interiorul unei membrane înconjurătoare.

Bonteille (1967) a clasificat corpii interacelulari în cinci tipuri. Acest autor a susținut că tipul 4 se găsește îndeosebi în cazurile cu etiologie virotică dovedită sau presupusă, cum ar fi leucoencefalita și infecția cu virusuri de poliom sau EV_{40}. Totuși, tipul 4 se mai găsește în sarcoidoză și unele meningioame și glioame în care etiologia virotică nu poate fi determinată cu certitudine.

În celulele gigant spaţiile intracelulare au fost găsite căptuşite cu microvilozităţi. Spaţii de acest fel au fost, de asemeanea, descrise de Wakitani, în 1962, deşi el le-a numit canaliculi intercelulari. Wy Nu şi Davies (1964) nu au observat aceste structuri în studiul lor asupra coriocarcinomului transplantat în punga jugală a hîrciogului, fapt pentru care s-au îndoit de existenţa lor şi au sugerat ideea că aceşti canaliculi ar fi reprezentat un artefact al secţionării deoarece în trofoblastul sinciţial din vilozităţile corionice normale nu se formează canaliculi. Wakitani (1960) consideră aceste structuri drept o caracteristică a coriocarcinomului. Ulterior, Knoth (1968) a observat, de asemenea, aceste structuri în celule gigante trofoblastice provenite din sacul embrionar al unui embrion uman cu patru somite; de aceea, poate că spaţiul intracelular ar putea fi o caracteristică a trofoblastului primitiv benign sau malign. Fagocitoza nu este o activitate generală a ţesutului canceros (Oberling şi Bernhard, 1961), dar celulele trofoblastice posedă această funcţiune.

Larsen (1963) a observat fagocitoza din partea celulelor gigante trofoblastice din stratul bazal al placentei umane, în timp ce nu a existat nici o dovadă de activitate fagocitară din partea trofoblastului în vilozităţile corionice umane mature. Kneth, Hasseldahl şi Falk Larsen, în cercetările referitoare la coriocarcinom, au constatat fagocitoza în unele zone în special în teritorii cu distrugere considerabilă de ţesut, unele din celulele fagocitate fiind celulele sanguine. Limitarea fagocitozei la cîteva teorii se poate explica prin presupunerea că celulele carcinomului au fagocitat numai material devitalizat. Devitalizarea poate să rezulte din lipsa de irigare sanguină sau din cauza agenţilor toxici proveniţi de la tumoarea invadantă.

Într-o publicaţie anterioară, Larsen (1967) a descris desmozomii dintre coriocarcinom şi ţesutul invadat. Prezenţa desmozomilor între trofoblast şi celulele hepatice invadate metastazic este un fenomen bizar, celulele pe care le leagă făcînd parte din sisteme organice diferite. O altă observaţie stranie este prezenţa figurilor intracelulare asemănătoare desmozomilor, găsite fie în grupuri mici, fie interpuse între doi nuclei diferiţi într-o singură celulă. One (1962), într-un studiu asupra ultrastruc-

turii coriocarcinomului uman, are o singură microfotografie în care prezintă structuri intracelulare asemănătoare desmozomului. Recent, Okudaria şi Strauss (1967) au descris conglomerări de structuri similare în corioadenomul destruens. Dacă aceste elemente sînt desmozomi, ei pot să-şi aibă originea în membranele celulare care se dezintegrează între celulele citotrofoblastice, pe măsură ce ele se comasează într-un sinciţiu sau se combină din membranele celulare fagocitate.

2. ETIOPATOGENIE

Sînt incriminate numeroase etiologii în legătură cu mola hidatiformă, dar puține au o bază științifică sau experimentală de netăgăduit. Dintre numeroasele ipoteze care au fost formulate în trecut, mai interesantă pare cea a lui De Graff asupra anomaliei funcționale a foliculului ovarian și mai tîrziu a lui Marchand (1895) asupra importanței tulburărilor metabolice ale organismului matern, responsabil de proliferarea celulelor trofoblastice. Vechea teorie a lui De Graff asupra insuficienței ovariene a fost combătută în ultimul timp de Karzavina (1949), care consideră că aceste tulburări sînt mai numeroase la pacientele cu menarhă tardivă și cu titru scăzut de estrogeni în sînge și urină. Trebuie studiat raportul dintre avortul molar și cel spontan, mulți autori insistînd asupra relației dintre ele. Hertig remarcă în lucrările sale că avortul spontan complică 10% din sarcini, printre acestea găsind, într-o treime din cazuri, sarcini cu aspect molar. Pentru acest autor, 3—4% din sarcini sînt mole în evoluție, dar ele se termină, din fericire, cu un avort, înainte ca potențialitatea lor să se afirme. Această cifră contrastează vădit cu mica frecvență a molei, de 0,05%, găsită de Hertig. Interpretarea acestor fapte este foarte discutabilă. Retenția unui ou mort în cavitatea uterină antrenează o deviație molară, care nu trebuie să se confunde cu o veritabilă molă hidatiformă, pentru că ea nu are

evoluţia şi prognosticul acesteia. În cazurile de avort spontan fără modificări molare, dozajul hormonilor gonadotropi corionici este totdeauna negativ, iar axul vascular trofoblastic este mai des atrofic. În mola hidatiformă, absenţa axului vascular coexistă cu un trofoblast activ sau chiar hiperreactiv. Aspectele pseudomolare sînt forme active fără excreţie de prolan.

Pentru Fraenkel (citat de Schokaert), formarea molei se datoreşte unor cauze deosebite de cele ale avortului spontan. El îşi explică teoria prin existenţa unei substanţe prezente în serumul femeii gravide, capabilă să limiteze invadarea mediului matern de către trofoblaştii fetali. O diminuare a puterii antitrofoblastice a serumului va duce la o agresivitate mai crescută a oului; este cazul hiperblastozei în stadiul molar şi al corioepiteliomului. Dimpotrivă, o creştere a apărării materne va diminua activitatea ovulară, care va duce la avort.

În momentul grefării oului pe mucoasa uterină, acesta nu este delimitat, deoarece, o dată cu creşterea lui, se produce şi o modificare histologică a mucoasei uterine. Aceasta îşi pierde membranele celulare, se întrepătrunde cu sinciţiul de la periferia trofoblastului într-un singur ţesut cu nuclei comuni materni şi fetali; în aceste condiţii, grefa este suportată de ţesutul matern. Mai tîrziu, organismul limitează agresiunea prin procese imunologice generale şi locale. Local, determină o reacţie fibrinoidă din partea caducei bazale, formînd stria lui Nitabusch, care face ca trofoblastul să nu mai poată înainta. Forţele de apărare din partea maternă sînt pe plan local: antitripsina, iar pe plan general sinciţiolizina, o citolizină care distruge celulele trofoblastice trecute în căile sanguine şi limfatice ale organismului matern.

Fraenkel a dovedit *in vitro* că epiteliile coriale sînt lizate de sîngele gravidelor normale, în timp ce sîngele femeilor cu corioepiteliom nu posedă această proprietate, datorită lipsei formării de sinciţiolizină.

Apărarea fetală se realizează prin creşterea mezodermului fetal vascularizat în trofoblast, care în acest fel dă structura vilozitară caracteristică placentei normale, faţă de tendinţa spre anarhie distructivă de la început. Cînd mezodermul nu se dezvoltă regulat în vilozitate,

aceasta degenerează chistic sub formă de molă veziculară și proliferări coriale, punctul de plecare al corioepiteliomului.

Hama Shiga a reușit să izoleze antigenul A G 5 A. Rodacenko și Leonidova au dovedit că în tumoarea canceroasă sînt anticorpi specifici și că serul bolnavilor de corioepiteliom prezintă antigeni și anticorpi specifici. Toate aceste lucrări imunologice întrezăresc un viitor fericit, cînd se va putea pune un diagnostic serologic precoce și va fi posibilă o atitudine terapeutică etiologică. Totuși, corioepiteliomul, ca tumoare grefată spontan, producătoare de anticorpi, nu creează imunitate, ci continuă să crească și să ducă la moartea gazdei. Aceasta s-ar explica prin posibilitatea de creștere a unei tumori hemogrefate în prezența anticorpilor dirijați între ei prin procesul de paralizie imunitară. Pentru Smalbraak, perturbările endocrine joacă un rol important. În ajutorul ipotezei sale citează un mare număr de argumente de valoare diversă, din care reținem experiența lui Courrier și Gross: ablația ovarelor la pisica în gestație duce la transformarea molară a vilozităților. La acest argument experimental se poate adăuga observația clinică: mola este mai frecventă la vîrstele extreme ale vieții genitale și la femeile avînd o întîrziere în dezvoltarea funcțiilor aparatului genital.

Protecția fiziologică contra activității molare se demonstrează prin faptul că sarcina este urmată de o creștere progresivă a cantității de estrogeni și o diminuare a cantității de gonadotrofină, ceea ce indică o scădere a activității, a agresivității și vitalității celulelor coriale.

Corioepiteliomul, tumoare hormonosecretantă cu mare activitate endocrină prin nivelul foarte crescut de gonadotrofină corială, este un indiciu de malignitate și a făcut pe unii oncologi să încline pentru rolul hipofizei în patogenia sa. Probabil, formele maligne evoluează pe un teren de hiperfuncție hipofizară și cele benigne pe o hipofuncție hipofizară. Hipofiza ar putea fi considerată astfel factor biologic cancerigen, iar terapeutica cu frenatori hipofizari și-ar găsi justificarea. Este știut că corioepiteliomul teratogen și gestațional produce, în afară de hormonii gonadotropi corionici, și estrogeni.

Cercetarea acestei însuşiri a tumorii este posibilă după extirparea uterului şi după anexectomia bilaterală în cazul recidivelor, respectiv metastazelor.

Cercetarea recidivei sau a regresiei tumorii izbuteşte, în afara reacţiilor biologice şi imunologice ale sarcinii, şi prin determinări biochimice ale estrogenilor sau prin cercetarea colpocitologică (Lajos).

Paralel cu dozările estrogenice se pot executa şi cercetări colpocitohormonologice. În mod esenţial, valorile indicelui picnotic concordau cu intensitatea producţiei hormonale şi urmau fluctuaţiei secreţiei estrogenice. Valoarea pregnandiolului, determinată în 28 de cazuri, a însumat înaintea chiuretajului 3,1 mg; înainte de histerectomie era de 2,8 mg, apoi această valoare a oscilat la sfîrşit între 0,4 şi 1,3 mg (Lajos).

Teoria vasculară a lui Hertig (1945) arată că mola totală se caracterizează prin absenţa fătului sau moartea lui precoce, dispariţia circulaţiei fetale funcţionale în vilozităţi şi prin tumefierea hidropică a vilozităţii coriale vii, dar avasculare. Această degenerare hidropică s-ar datora unei dezvoltări deficitare a angioblastelor din trofoblast şi ar fi, deci, urmarea unei dezvoltări deficitare a capilarelor primare periferice vilozitare. După acest autor, degenerarea molară ar fi o boală a corionului tînăr, caracterizată prin lipsa mai mult sau mai puţin totală a dezvoltării vaselor în vilozităţile coriale. În aceste vilozităţi fără vase proprii nu pot pătrunde şi nu se pot dezvolta vasele pediculului ombilical, care rămîn în placa corială.

Hermann arată că degenerescenţa molară ar fi consecinţa inhibiţiei dezvoltării vilozităţilor. Tot acest proces pare să rezide într-o tulburare funcţională metabolică la nivelul epiteliului corial tînăr, poate sub influenţa unor virusuri care-l colonizează în acel moment. Acest fapt duce la moartea embrionului în primele stadii de dezvoltare şi constituie mola hidatiformă totală, fără embrion. În unele cazuri, tulburarea de dezvoltare este limitată la un complex de vilozităţi mai mult sau mai puţin întinse, ceea ce duce la moartea ceva mai timpurie a embrionului (molă embrionată cu făt macerat) sau ar putea ajunge la termen, cum este cazul unei mole parţiale.

În endometritele atrofice, în mucoasa tubară par să existe factori de teren, care pot juca un rol în tulburările de dezvoltare locală a vilozităţilor coriale.

Un element important îl aduce Ruiych, care, în 1951, izolînd un virus prin inoculare în membrana alantoidă a unui ou de găină embrionat, a reuşit să determine transformarea oului în ţesut vezicular. El a reuşit să obţină aceleaşi modificări pe alte ouă embrionate, reinoculînd lichidul oului patologic. Această experienţă nu a putut fi reprodusă de alţi autori. Ruych a obţinut 22 de tulpini de virusuri poliepiteliomatoase care, inoculate în oul incubat, ar da, după treceri succesive, leziuni ale testiculelor. Toate încercările de a transmite virusul la mamifere eşuînd, problema originii virotice a corioepiteliomului, departe de a fi rezolvată, rămîne deschisă.

Bleier raportează un caz de molă la o femeie cu toxoplasmoză, observaţie care nu exclude ipoteza coexistenţei.

Benhartog (1933), citat de Morava (1963), afirmă că ţesutul corionic este de origine masculină, celulele avînd originea în gametociţii masculi, care constituie elementele primitive ale ţesutului molar şi ale coriocarcinomului. Deci, în acest caz, mola nu reprezintă transformarea unei vilozităţi primitive normale în vilozitate hidropică, ci un stadiu primitiv datorit unirii a doi gameţi, dintre care unul este anormal.

Sicino analizează spermograma a 11 soţi ai femeilor cu sarcină molară şi găseşte o netă incidenţă cu anomalie ale spermatozoizilor. Bayer (1953), dimpotrivă, îndreaptă atenţia asupra gametociţilor sensibili la stimuli variaţi (termici, radioactivi, avitaminoze, toxice, hormoni), care nu reduc capacitatea fecundantă, dar îi fac inapţi să asigure dezvoltarea regulată a oului fecundat.

Aceste teorii nu explică molele parţiale sau cazurile de sarcină gemelară în care un embrion suferă transformarea molară.

Este cert că, din punct de vedere embriologic, mola hidatiformă pare să comporte o perturbare gravă a aşezării normale a diferitelor structuri embrionare şi în majoritatea cazurilor ea nu are embrion. Dar punerea la locul lor a straturilor ovulare şi chiar structura embrionară sînt induse de un mesaj genic propriu speciei şi este con-

ţinut în cromozomi. Este, deci, interesant de studiat aspectul cromozomic în molă (Le Jeune şi Turpin). Faţă de ipoteza etiologiei cromozomice a molei se poate formula ca obiecţie mola embrionată. Nu putem admite că acelaşi element genetic poate duce la molă embrionată unde, alături de ţesutul placentar normal, se găsesc vezicule neorganizate. Este posibil să ne gîndim că mola embrionată poate proveni din două ouă distincte, din care unul are destinaţie molară, fie prin separarea a două blastomere, fie dintr-un mozaic, avîndu-şi originea în micromere cu destinaţia anexială, unele micromere dînd vezicule, altele placentă normală.

Carr, studiind 23 de produşi de avort cu molă hidatiformă, constată 70% triploidii şi 10% alte anomalii cromozomiale.

Din 7 eşantioane diagnosticate anatomohistologic drept molă hidatiformă, 5 au fost diploizi, unul a fost diploid tetraploid mozaic şi unul a fost triploid.

Conform rapoartelor din literatură, nu mai mult de 12% din molele hidatiforme sînt triploide.

Studiile cromozomilor în probele de molă hidatiformă arată un exces marcat de genotipuri de sex feminin. Nu se cunoaşte cauza acestei predominanţe de 9 : 1 a cromozomului feminin (XX) faţă de cel masculin (XY).

Corioadenomul destruens are tetraploidie, iar coriocarcinomul, aneuploidie semnificativă.

Constatările arată că un spectru de anomalii cromozomiale poate să însoţească spectrul malignităţii bolii trofoblastice.

Gordon (1949) reia teoria veche a lui De Graff, care afirmă originea ovariană a tumorii. Argumentele sale tind să arate că celulele trofoblastice au aceeaşi semnificaţie ca cele ale unor tumori ale granuloasei. Pentru Hertig şi Nichoff cauzele vasculare sînt preponderente. S-a putut provoca formarea molei prin diferiţi factori externi, ca: strivirea uterului gravid cu o pensă (Elkel, 1901), raze X, modificări termice, modificări endocrine. După cercetări statistice, se vede clar că mola este influenţată de factori de dietă, multiparitate, vîrstă.

Pentru Acosta-Sison (1949), regimul alimentar în diverse regiuni cunoaşte o mare diferenţiere, ceea ce pentru

autor explică deosebirile procentajului de incidență a degenerescenței molare între țările europene, americane și în unele regiuni ale Extremului Orient, Filipine, Malacca (în primele, boala are o frecvență de 1 : 2 000—1 : 200). Studiile sale arată, în Extremul Orient, ca factor etiologic, lipsa proteinelor nobile în alimentație. În urma studierii a 196 bolnave cu molă hidatiformă, efectuată între 10 aprilie 1959 și 10 martie 1963 la spitalul din Manilla, sînt arătate cîteva date interesante, după care incidența mai mare de molă hidatiformă în Asia, în special în Indonezia, Taiwan, Filipine, Coreea, se explică prin factorii de mediu și prin condițiile economico-sociale, mai curînd decît prin rasă sau prin aberații cromozomice (ingestie scăzută de proteine și vitamine). Igiena deficitară, nașterile la domiciliu, care nu sînt urmărite în condiții de spital, ar favoriza apariția și dezvoltarea molei hidatiforme. Incidența de vîrf la cazurile studiate este între 20 și 30 de ani și reprezintă 70% din totalul cazurilor de molă.

În ceea ce privește multiparitatea, părerile sînt împărțite. Unii autori susțin că cele mai dese cazuri de molă apar la multipare (valoarea oscilează între 65 și 93% din total), proporțional cu creșterea rangului sarcinii (Poem și Dojojo-Gomoto, 1965). După alți autori, paritatea nu pare să aibă influență. Novak semnalează că jumătate din sarcinile molare apar la primi- și secundigeste. Corioepiteliomul clasic survine în proporție de 40—50% după o sarcină molară, în 30% după avort nediagnosticat molar și în 20% după o sarcină normală. În ceea ce privește vîrsta, s-a observat că, în general, incidența cazurilor de graviditate molară este mai frecventă între 20 și 30 de ani, perioadă de maximă fertilitate a femeii (43% după Bret și 55% după Novak). În cercetări nu se dă importanță vîrstei cronologice a femeii, factorul vîrstă fiind corelat cu perioadele de fertilitate.

Un studiu statistic raportează următoarele procente (Pasquinicci și D'Inceste, 1962): de la 30 la 40 de ani, o sarcină molară la 1 345 de avorturi; de la 40 la 45 de ani, o sarcină molară la 350 de sarcini normale; peste 45 de ani, o sarcină molară la 92 de graviditäți normale. Deci, frecvența sarcinii molare crește cu vîrsta, scăzînd în

schimb sarcina fiziologică. Valoarea este de zece ori mai mare pentru grupa de vîrstă 40—45 de ani și peste. Din punctul de vedere al vîrstei, este interesant și studiul statistic al lui Acosta-Sison, care demonstrează creșterea degenerării molare, în sensul molei destruens și corioepiteliomului; pînă la 19 ani 5,56%; de la 20 la 29 de ani 10,80%; de la 30 la 39 de ani 12,96%; de la 40 la 45 de ani 19,23%; peste 45 de ani 53%.

Se poate trage concluzia că vîrsta are importanță, nu numai în creșterea frecvenței molare, dar proporțional cu ea cresc formele cu prognoză nefavorabilă.

Interesante sînt rezultatele expuse de Papateodoru și Marondis (1962) pe 649 de cazuri de avort spontan, notîndu-se că în 39% din cazuri au avut loc modificări histopatologice caracteristice sarcinii molare.

Între momentul unei sarcini normale sau al unei sarcini cu molă veziculară și cel al apariției corioepiteliomului trece un timp variabil de la 2 la 20 de luni în 75% din cazuri, iar pentru rest 10—25 de ani. Deci, orice molă hidatiformă trebuie urmărită cel puțin doi ani și foarte bine supravegheată pînă la 10 ani. În general, apariția corioepiteliomului este legată de persistența unei sarcini, dar s-au descris tumori corioepiteliomatoase fără legătură cu sarcina. Sigmund descrie la o fetiță de 6 ani, cu pubertate precoce, un corioepiteliom teratogen primar. Zbîrcea (1969) descrie un corioepiteliom teratogen. De asemenea, la bărbați s-a descris corioepiteliomul testiculului, reprezentînd 2,5—5% din cancerele testiculare. Proveniența ar fi din celule fetale răspîndite în structura embrionară. Spireanu descrie corioepitelioame testiculare cu metastaze pulmonare la copii de 15 ani.

În unele cazuri, evoluția molei nu este simplă și pune probleme de diagnostic, prognostic și terapie. Cînd metroragia după naștere sau după avort continuă și cantitatea de hormoni gonadotropi corionici crește, este vorba, cu mare probabilitate, fie de un rest molar, fie de un corioadenom destruens, fie de un coriocarcinom.

Alți autori (Garnier) au efectuat, după o molă hidatiformă, două chiuretaje succesive la bolnave cu titrul de hormoni gonadotropi corionici ușor crescut. Bret și Legros combat această conduită, amintind că și resturile molare

cu aspect benign histologic nu exclud o degenerescență care a și dat un focar intramural.

Corioadenomul destruens este o modalitate evolutivă a molei, care nu pare a fi așa de rară. Novak și Seah i-au subliniat frecvența. Este cunoscut de mult sub numele de molă invazivă, deosebirea dintre corioadenomul destruens și coriocarcinomul adevărat fiind foarte greu de făcut. Clinic, nu se poate deosebi. Histologic, se vor găsi elemente molare în corioadenomul destruens, a cărui evoluție este dominată de progresia locală a procesului trofoblastic.

Prima descriere a coriocarcinomului se datorează lui Chiari (1887), Laenger (1888), Pfeifer (1891) și Pestalozza (1891). Incidența apariției este variabilă după autor: Bret (1967) dă următoarele procentaje pe 7 cazuri:

molă	5 cazuri	71,4%
avort	1 caz	14,3%
naștere	1 caz	14,3%

Novak și Seah, pe 74 de cazuri înregistrate în „Mathieu's Memorial Registry of American Association of Obstetrics, Gynecology and Abdominal Surgeon", arată următoarele valori:

molă	29 cazuri	39,2%
avort	28 cazuri	37,8%
naștere	17 cazuri	23%

Rivier și Chastrusse studiază statistica unor autori diverși:

	Asison	*Seigler*	*Schuster*
molă	62,8%	50%	50%
avort	28%	25%	26,6%
naștere	10%	25%	23,4%

Autorii sînt deci departe de a fi de acord între ei în ceea ce privește etiologia coriocarcinomului. Autorii francezi, împreună cu Merger, insistă asupra degenerescențelor molare discrete sau microscopice ale vilozităților, chiar după avortul simplu și după nașterea banală. Merger arată că nu a cunoscut, în 20 de ani, coriocarcinom uterin riguros observat care să nu fie de origine molară.

Frecvenţa în care mola degenerează este foarte discutată. Aceasta ţine în mare parte de criterii histologice, admise de diverşi autori pentru diagnosticul de coriocarcinom. După noi, incidenţa este de 20,7%, valoare foarte apropiată de aceea a lui Asison şi Hertig, dar foarte departe de indicatorul lui Chesley (5,3% de mole degenerate).

Revaz şi Isler, în 1969, în Revue Medicale de la Suisse, arată că în Europa şi în Statele Unite numărul de coriocarcinoame care succedează unei mole este de 50% şi de 25% pînă la 30% numărul celor care urmează o sarcină normală sau un avort, iar o sarcină molară revine la 2 000 de naşteri. În Asia 2,3—5% din molele hidatiforme degenerează în coriocarcinom şi 16,5% în corioadenom destruens.

Clinica de femei a Universităţii din Berlin, în 1970, raportează 8 cazuri de corioepiteliom, din care 5 cu rezultat mortal într-un timp foarte scurt. La aceste paciente decedate a fost vorba de trei ori de o molă hidatiformă, de trei ori de o naştere şi o dată de avort. Într-un caz nu s-a găsit nici un simptom în legătură cu existenţa sarcinii. Intervalul dintre starea de graviditate precedentă şi primele simptome de coriocarcinom a fost de trei ori circa o lună, o dată şapte luni, de două ori peste un an şi o dată circa cinci ani. În ultimul caz, femeia, în vîrstă de 53 de ani, se găsea de doi ani în postmenopauză.

Neirigertz de la Institutul Carolinska din Stockholm, raportează pentru perioada 1958—1965 un număr de 631 de cazuri de molă neurmate de malignizare, 13 cazuri de molă invazivă, 10 cazuri de coriocarcinom după mola hidatiformă şi 14 cazuri de coriocarcinom fără molă dovedită precedent. Frecvenţa calculată după numărul de sarcini înregistrate medical (naşteri şi avorturi) a fost de 1 : 1 560 pentru mola hidatiformă şi 1 : 77 000 pentru mola invazivă, 1 : 100 000 pentru coriocarcinom.

Autorii recunosc în unanimitate trei factori care influenţează frecvenţa bolii trofoblastice:

— factor geografic şi etnic — incidenţa este de 10 ori mai crescută în anumite ţări asiatice subdezvoltate;

— factor social — carenţă alimentară (hipoproteinemia favorizează boala trofoblastică);

— factor vîrstă — mola și corioepiteliomul sînt mai frecvente după 40 de ani.

Bret susține că vîrsta nu aduce date importante:

sub 20 de ani	1 caz	14,3%
20—30 de ani	3 cazuri	42,8%
30—40 de ani	2 cazuri	28,6%
peste 40 de ani	1 caz	14,3%

Novak:

sub 20 de ani	8 cazuri	10,8%
20—30 de ani	41 cazuri	55,4%
30—40 de ani	18 cazuri	24,4%
peste 40 de ani	7 cazuri	9,4%

Vîrsta medie, pentru Smalbraak, este de 32 de ani, iar pentru Huber și Herman de 36 de ani.

Stella Jon și Brian McMahon din Boston publică, în 1968, observațiile făcute pe 184 441 de nașteri din statul Rhode Island pe o perioadă de 10 ani.

Incidența ridicată a molei hidatiforme s-a semnalat la femeile în vîrstă de peste 45 de ani și inconsecvent la vîrste tinere, o creștere în funcție de paritate, o proporție mai ridicată a cazurilor cu tați în grupele de vîrstă sub 20 și peste 45 de ani.

Pentru alți autori, paritatea nu pare să joace un rol mare. Pentru Bret, cifrele sînt următoarele:

Nuligeste	2 cazuri	28,5%
Primigeste	2 cazuri	28,5%
Două geste	1 caz	14,3%
Trei geste	2 cazuri	28,5%

Meribet (1964) citează un corioepiteliom al ligamentului larg al ovarului, caz excepțional. Aceste corioepitelioame sînt aparent primitive. În uter nu se decelează nici o anomalie. Dezvoltîndu-se într-o regiune bogată în vestigii embrionare, se pare că este vorba de teratoame în care s-a dezvoltat mai ales țesutul vilozitar. Aceasta explică, de preferință, tumorile care apar la fetițe înaintea pubertății (Claval și Fournier). La femeile în perioada de activitate genitală trebuie recunoscut rolul posibil al unei

sarcini ectopice. Posibilitatea molei ectopice a fost demonstrată la nivelul trompelor de Kuka și Matuda.

Folcke Holtz a raportat o observație de coriocarcinom al ligamentului larg drept secundar unei sarcini extrauterine de aceeași parte operată cu trei luni mai înainte.

Acosta-Sison acordă credit acestei explicații valabile atît pentru corioepiteliomul ovarului și al ligamentului larg, cît și pentru trompă. Tumoarea pare primitivă numai în aparență (Merger). Este posibil să fie metastaza unui corioepiteliom uterin expulzat sau vindecat spontan, cu localizare uterină, primitiv microscopică, faza neobservată la examen sau localizarea ectopică rezultînd din proliferarea vilozităților anormale embolizante pe cale sanguină.

Bret și Gretinet (1967) comunică un caz de avort spontan care se prezintă sub aspectul unei mole Breus al cărei examen microscopic permite să se descopere un aspect molar hidatiform. Unele vilozități au un trofoblast exuberant, astfel încît în degenerescența pseudomolară trofoblastul este atrofic. Este bine să ne gîndim că unele mole hidatiforme pot prezenta o anomalie cromozomică. Înaintea lui Bret, unii autori au descris asociații asemănătoare (Demin și Benwiske, Nuebone). Par să existe și mole fără anomalie cromozomică, dar descoperirea triploidiei XXX vine să confirme ipoteza emisă cu cîțiva ani în urmă, care a atribuit cauza molei unei anomalii de gamet sau oului rezultat.

Gollmeyer și Berhaus comunică în Deutsche Medizinische Wochenschrift, în 1970, un caz de corioepiteliom metastazat la care s-au determinat antigeni de histocompatibilitate la mamă și făt. S-au găsit diferențe nete de antigeni principali. Evoluția deosebit de favorabilă, cu regresia totală a metastazelor pulmonare după metothrexat abia după întreruperea tratamentului, este atribuită diferențelor antigenice și stimulării reacției imunologice. Reacțiile imunologice între tumoare și organismul gazdă sînt determinate de diferențele lor antigenice. Teoretic, există următoarele posibilități: 1) între tumoare și țesutul gazdă există o concurență antigenică (egalitate sau asemănare antigenică); 2) țesutul tumoral nu conține structura antigenică completă a țesutului gazdă și nici nu are anti-

geni tumorali specifici (pierdere de antigeni); 3) țesutul tumoral conține mai mulți antigeni decît țesutul gazdă. Acești antigeni pot fi specific tumorali sau pot avea un caracter specific de organ sau specie (de exemplu: antigeni de histocompatibilitate).

În primele două posibilități, tumoarea crește fără a fi influențată de sistemul imunitar al organismului gazdă. În categoria a treia, sistemul imunitar al gazdei este stimulat pentru formarea de anticorpi.

Coriocarcinomul ocupă un loc aparte în rîndul tumorilor maligne ale femeii. Din punct de vedere morfologic este un carcinom sincițial, dar sub raportul constituirii trebuie privit ca un transplant homolog, adică alogen de la făt la mamă. Această poziție aparte ocupată de corioepiteliom oferă posibilitatea analizării posibilităților ipotetice enunțate mai sus și corelarea lor în evoluția clinică a afecțiunii, pornind de la premisa că fenomenele imunologice au importanță pentru prognosticul și terapia acestei tumori. Putem aștepta o evoluție relativ favorabilă a acestui „transplant“ atunci cînd tumoarea dispune de antigeni mai mulți și mai puternici decît gazda (organismul matern). În caz de concurență antigenică, adică de egalitate antigenică, nu există răspuns imunitar din partea organismului matern și diseminarea tumorii nu este influențată de nici un fel de reacție imunologică. Utilizîndu-se două metode de tipizare tisulară, s-au putut pune în evidență la copil doi antigeni ML-A principali, în plus față de mamă, la care s-au găsit anticorpi citotoxici față de acești doi antigeni. Acest caz de remisiune totală a unui corioepiteliom cu metastaze la o bolnavă tînără, la care s-a făcut histerectomie totală și tratament cu metothrexat, punîndu-se în evidență o diferență antigenică marcată între mamă și făt, adică între tumoare și organismul gazdă, prezintă interes teoretic și practic terapeutic. După cum am menționat, este de așteptat ca atare diferențe antigenice în organismul gazdă să declanșeze o reacție imunitară, care probabil face să se întrevadă o evoluție bună a bolii.

Pe de altă parte, o concordanță a antigenilor cu histocompatibilitate la mamă și făt ne face să vedem o evoluție nefavorabilă a bolii, deoarece în acest caz nu ne putem

aştepta la reacţii imunitare ale organismului gazdă faţă de tumoare. Pentru aceasta pledează datele lui Von Rood, obţinute într-un caz de coriocarcinom generalizat şi mai ales observaţia lui Vegenesen (Kissmeyer, Nielsen). Aceşti autori au putut stabili la 5 din 6 corioepitelioame metastazice o mare concordanţă antigenică între tumoare şi gazdă.

Alţi autori nu au putut stabili o atare relaţie între constelaţia antigenică şi datele clinice, nici în sens pozitiv, nici negativ. Aceştia, ca şi Robinson, menţionează o discrepanţă între constelaţia antigenică a mamei şi a fătului, respectiv între mamă şi soţ, şi discută în această privinţă inducţia unei imunotoleranţe sau formarea aşa-zişilor antigeni protectori (Nancing), ca factori concludenţi pentru generalizarea corioepiteliomului. În legătură cu datele acestor autori trebuie să remarcăm că pentru depistarea diferenţelor antigenice au folosit drept criterii supravieţuirea transplantelor cutanate, dar nu au fost determinaţi şi antigenii de histocompatibilitate. Ivaskova ajunge la concluzii similare. Aceste date întregesc pe ale altora, în măsura în care se poate demonstra concludent că evoluţia clinică favorabilă se asociază cu o diferenţă antigenică între tumoare şi organismul gazdă. Bagshawe comunică trăsăturile imunologice ale coriocarcinomului. El susţine următoarele: la mamiferele gravide, fătul moşteneşte de la tată antigenii paterni, care sînt străini pentru mamă şi care pot să excite un răspuns imun. Fătul nu trebuie să fie vătămat sau respins de atacul imun. Aceasta sugerează că, în anumite circumstanţe, organismul mamifer nu elimină celulele alogenice şi ridică chestiunea dacă tumorile antigenice slabe ar putea scăpa respingerii imune.

Woodruff a arătat (1958) că fătul iepurelui de casă este antigenic la mama lui încă însărcinată, iar factorii de histocompatibilitate moşteniţi de la tată au fost găsiţi în celulele fetale ale şoarecelui pînă în stadiul bicelular. Pe de altă parte, Moller a găsit că unele ţesuturi embrionare erau mai puţin antigenice decît ţesutul adult, ceea ce dovedeşte că trofoblastul este o excepţie la antigenitatea generală a ţesutului fetal.

Coriocarcinomul ia naştere din trofoblast, ţesutul de la interferenţa joncţiunii feto-materne care joacă un rol spe-

cial în apărarea fătului de respingerea imună. Aceasta s-a examinat într-o serie de experimentări, prin transplantarea embrionilor de şoarece timpurii în recipiente alogenice. Embrionul a provocat o reacţie celulară şi a fost resorbit, în timp ce trofoblastul a proliferat şi a supravieţuit în perioada gestaţională normală, provocînd un mic răspuns sau nici un răspuns celular.

În plus, inocularea şoarecilor cu trofoblast de la mamă nu a indus imunitate la aloantigenii paterni. Această descoperire a dus la concluzia că trofoblastul are un deficit intrinsec de asemenea antigeni. De asemenea, au fost infructuoase cercetările de a descoperi antigenul HL-A în trofoblastul uman. Alte studii au examinat rolul imunologic al fibrinolizei care este mai abundentă în placentă. Studiile histochimice sugerează că fibrinoidul placentar ar putea fi bogat în acizi sialici şi hialuronici. Grupele acidului sialic maschează locurile sensibile la tripsină în sialomucine. Aşa s-a sugerat că locurile imunogenice din trofoblast şi alte celule ar putea fi mascate în mod similar. Dacă este aşa, inocularea cu trofoblast, care a avut grupul lui de acid sialic înlăturat prin tratamentul cu neuroamiloidază, ar imuniza izoantigenii tulpinii masculine.

Substanţele grupului sanguin A, B, O sînt factori cu histocompatibilitate puternică şi substanţa grupului A a fost arătată numai în trofoblastul uman precoce şi nu a fost găsită în trofoblastul tîrziu.

S-a găsit că pacienţii cu tumori trofoblastice prezintă o modificare plecată din grupul O, deşi aceasta nu are nici o semnificaţie. Modificarea a fost interpretată ca indicînd compatibilitatea sporită dintre produsul de concepţie şi gazdă, dar au fost şi cazuri în care s-a produs coriocarcinom diseminat rapid, urmînd după o primă sarcină incompatibilă ABO. Astfel ar putea exista un deficit al sarcinilor incompatibile ABO urmate de factorii grupului sanguin, numărul insucceselor cu tratament chimioterapic la cele cîteva paciente din grupa AB fiind de trei ori mai mare faţă de cel al pacientelor din alte grupe.

Din studiile efectuate s-ar părea că în boala trofoblastică se petrece o transformare a grupei ABO de la O

Tabelul I

Distribuția grupei sanguine ABO în Singapore

Grupe etnice	Adaptat de Chan (1962)					Distribuția corectată pentru compoziția populației				
	Nr. total cazuri	O	A	B	AB	Compoziția populației în Singapore	O	A	B	AB
Chineză	15 282	6 664 (43,53)	3 967 (25,99)	3 814 (24,99)	837 (5,48)	7 456 (74,56)	3 246	1 938	1 864	408
Malaieză	5 461	2 098 (38,43)	1 369 (25,07)	1 596 (29,23)	398 (7,29)	1 243 (14,43)	354	362	422	105
Indiană	4 800	1 751 (39,02)	1 051 (21,02)	1 680 (33,60)	318 (6,36)	820 (8,20)	320	172	276	52
Altele (eurasieni)	1 329	609 (45,82)	329 (24,76)	311 (23,40)	80 (6,02)	281 (2,81)	128	70	66	17
						10 000 (100)	4 248 (42,48)	2 542 (25,42)	2 628 (26,28)	582 (5,82)

Notă: Cifrele din paranteză reprezintă procentajele.

spre A, B și AB, iar imposibilitatea de apărare maternă imunologică face posibilă dezvoltarea coriocarcinomului.

Yuseff Dowood și Eng Soon Peah din Singapore publică în 1971 un studiu în care compară distribuția grupei sanguine ABO a populației normale din Singapore cu aceea a 351 de cazuri de molă hidatiformă și 85 de cazuri de coriocarcinom.

Ei constată că nu există modificări în distribuția grupului sanguin ABO la pacientele cu molă hidatiformă.

La pacientele cu coriocarcinom există o sporire semnificativă în incidența grupei sanguine A și o descreștere a grupei sanguine B.

Din tabelul I reiese că, la toate rasele, cel mai răspîndit grup este grupul O. Grupele A și B sînt egal răspîndite, iar grupul AB este cel mai puțin răspîndit.

În tabelul II se vede distribuirea grupei sanguine ABO în cele 351 de cazuri de molă hidatiformă benignă, paralel cu aceea a populației generale.

În coriocarcinom, cea mai obișnuită grupă este grupa A la cele 35 de paciente.

Este semnificativă predominanța grupei A.

Din punct de vedere rasial nu se observă nici o deosebire în repartizarea grupelor sanguine.

GRUPA SANGUINĂ ȘI RĂSPUNSUL LA CHIMIOTERAPIE

Dispariția activității tumorale în 30 de cazuri de coriocarcinom tratat a fost urmărită prin analize serologice de dozare a HCG. Tabelul IV reprezintă relația dintre numărul curelor de chimioterapie necesare pentru a se ajunge la remisie și grupul ABO sanguin.

Cantitatea de citostatice folosită nu pare să fie influențată de grupa sanguină a pacientei.

Absența unei descreșteri însemnate în grupa sanguină O în coriocarcinom sugerează că alți factori decît

Tabelul II

Distribuția grupei sanguine ABO în populația din Singapore. Mole hidatiforme benigne

Grupe sanguine	O	A	B	AB	Toate grupele
Populația normală din Singapore	4 248 (42,48)	2 542 (25,42)	2 628 (26,28	582 (5,82)	10 000 (100)
Molă hidatiformă benignă	147 (41,88)	95 (27,07)	91 (25,92)	18 (5,12	351 (100)

Tabelul III

Distribuția grupei sanguine ABO în populația din Singapore. Coriocarcinom

Grupe sanguine	O	A	B	AB	Toate grupele
Populația din Singapore	4 248 (42,48)	2 542 (25,42)	2 628 (26,28)	582 (5,82)	10 000 (100)
Toate coriocarcinoamele	33 (37,93)	35 (40,23)	12 (13,79)	7 (8,05)	87 (100)
Coriocarcinom provenit din molă hidatiformă	29	28	12	7	76
Coriocarcinom de altă proveniență	4	7	0	0	11

Tabelul IV

Grupa sanguină ABO și chimioterapia necesară în remisia bolii

Chimioterapie	Grupa sanguină			
	O	A	B	AB
Mai puțin de 6 cure	8	11	6	1
Mai mult de 6 cure	2	2	0	0

Tabelul V

Distribuția grupei ABO sanguine în boala trofoblastică în S.U.A., Malaia și Singapore

Grupa sanguină	S.U.A.		Malaia		Singapore		
	Distribuția în S.U.A. (Levine, 1958) (%)	Paciente cu coriocarcinom în S.U.A. (Scott, 1962) (%)	Distribuția în Malaia (numai paciente chineze) (Chan, 1962) (%)	Paciente cu tumori trofoblastice în Malaia (numai chineze) (Uewelyn-Jones 1965) (%)	Distribuția în Singapore (toate rasele) (Chan, 1962) (%)	Paciente cu coriocarcinom în Singapore (%)	Paciente cu molă hidatiformă în Singapore (%)
0	45	35	43,5	32,8	42,5	37,9	41,9
A	41	46	26	27,9	25,4	40,2	27,1
B	10	11	25	17,9	26,3	13,8	25,9
AB	4	9	5,5	21,4	5,8	8,1	5,1
Nr. de observ.		46	15 382	140	25 052	87	351

sistemul anticorp-antigen ABO sînt importanți în predispoziția la coriocarcinom. (vezi tab. V)

Chimioterapia necesară nu pare să fie influențată de grupa sanguină a bolnavei.

MORTALITATEA ȘI GRUPA SANGUINĂ

Bagshawe (1970) arată că grupa de sînge AB are un răspuns mai slab la chimioterapie, fiind mai rezistentă la tratament.

În prezent există păreri autorizate care arată că trofoblastul este protejat de atacul imunologic de către o sarcină electronegativă care este produsă de stratul sialomucin al membranei celulare.

Curie și Bagshawe (1967), Patillo (1969) și Carr (1969) au arătat că enzimele proteolitice și o substanță termolabilă din plasma umană sînt capabile să distrugă această barieră și expun trofoblastul la atacul imunologic al limfocitelor.

Diverşi autori (Lawler) au găsit anticorpi la antigenii paterni HL-A şi la antigenii plăcuţelor în serul pacienţilor cu coriocarcinom. Aceşti anticorpi rezultă din sarcină şi din transfuziile sanguine şi deoarece toate aceste paciente au avut cel puţin un stimul pentru producerea anticorpilor, interpretarea semnificaţiei lor este grea. Tot ceea ce se poate spune este că coriocarcinomul poate creşte, ducînd la moartea pacientelor cu anticorpi aglutinatori şi citotoxici. Contribuţia din partea apărării imune a gazdei (dacă interpretăm ca atare reacţia celulară mononucleară) nu este diminuată prin chimioterapie. Dovada unui răspuns imun celular la fătul mamifer nu este extensivă. S-a găsit nu de mult că excizia uterului şobolancei gravide este urmată de o sporire în proporţie a imunoblaştilor în limfa ductului toracic, comparabilă cu aceea găsită de Alexander. Urmînd excizia tumorilor şobolancei, schimbările din ganglionii limfatici au fost, de asemenea, observate în timpul sarcinii.

Răspunsurile imune nu sînt grav atinse în timpul sarcinii sau în coriocarcinom. Un răspuns imun la antigenii paterni ar putea fi o consecinţă inevitabilă a sarcinii. Există într-adevăr, un deficit al naşterii incompatibile ABO şi posibilitatea coriocarcinoamelor incompatibile ABO, indicînd diferenţe antigenice destul de mari, fătul fiind interesat. Rămîne să se determine dacă incompatibilitatea HL-A are de asemenea efecte similare. Totuşi, antigenitatea, suficientă ca să provoace respingerea promptă a ţesutului adult normal obişnuit, nu are ca rezultat respingerea fătului. Acest „eşec“ a fost descris ca „toleranţă maternă“ sau „inerţie maternă“. Răspunsul pozitiv este demonstrat la şoricioaicele multipare, care sînt indiferente la respingerea grefelor de piele de la rasa masculină cu care a fost împerecheată.

Din nefericire, nu există nici un fel de date comparabile pentru sarcina umană. La pacientele cu coriocarcinom, respingerea primară a pielei de la soţ este întîrziată. Grefele următoare sînt, de asemenea, respinse lent şi în unele cazuri numai după cinci grefe sau mai multe, plasate şi respinse, timpul de respingere a coborît la 10—12 zile. În alte cazuri au fost respinse grefele donatorului neînrudit.

3. CLINICA MOLEI HIDATIFORME ȘI CORIOEPITELIOMULUI

Hemoragia. Metroragia, care este revelatoare și prezentă aproape în toate cazurile, a fost confirmată de Cartoux din Saigon și Acosta-Sison din Filipine, care au o bogată experiență. Tieu, Suel, Ping din Pekin o găsesc absentă doar într-un caz din 128. Smalbraak a publicat un studiu interesant, anunțînd lipsa ei în 5 cazuri din 54. Pentru Coppelson nu lipsește decît într-un caz din 64. Hertig și Sheldon fac constatări de același ordin pe 200 de cazuri. Autorii francezi Merger, Pigeaud, Farmier recunosc marea ei frecvență, ca și Alter și Cosgoon, care, în 1955, o găsesc prezentă în 90% din cazuri, sau Apello și Logan care în 1958 o găsesc respectiv în 92% și 100% din cazuri.

Uneori, hemoragiile apar precoce din prima lună, alteori tardiv, spre sfîrșitul celei de a patra luni. Struk, în 1956, găsește prezentă hemoragia în 51% din cazuri în luna a II-a și a III-a, în 31% din cazuri în luna a III-a și a IV-a, în timp ce Apello, în 1958, o găsește prezentă în 59% în luna a II-a și a III-a și în 38% în luna a III-a și a V-a. Sîngele este roșu închis, fiind în contrast cu metroragia din iminența de avort (roșu-deschis, proaspăt). În toate cazurile, hemoragiile devin îngrijorătoare pentru bolnavă prin evoluția lor permanentă. Uneori metrora-

giile sînt capricioase, dispărînd tranzitoriu, pentru a reapărea și a persista pînă la expulzia molei.

Abundența metroragiilor este, de asemenea, variabilă, cel mai des fiind minimă la început, pentru a crește progresiv ulterior. În unele cazuri apare brutal și dintr-o dată în mare abundență, ducînd la un grad avansat de anemie, care alterează starea generală și care pune problema de prognostic vital imediat, necesitînd evacuarea uterină (Bret, 1962).

Într-o serie de 368 de sarcini molare, sîngerarea vaginală a fost simptomul cel mai frecvent și mai precoce la 312 cazuri (95,1%), fiind singura constatare clinică anormală înainte de expulzia molei. Incidența maximă a fost în a 8-a săptămînă. Nouă din cele 16 paciente care nu au avut episod de sîngerare vaginală au avut mole cu feți asociați, ceea ce poate demonstra că iminența de avort este mai puțin posibilă atunci cînd un făt coexistă cu mola.

Expulzia spontană a molei a fost prima indicație a prezenței ei. Cauza acestor pierderi de sînge poate fi acțiunea angiocorosivă proprie epiteliului corial, sau pot aparține defectelor de coagulare legate de fibrinogenemie (Scott, 1962). Acest simptom are valoare marcată abia după persistența lui, după unul sau mai multe chiuretaje, orientînd spre un diagnostic de molă destruens sau corioepiteliom, fapt explicat prin tendința de infiltrare a țesutului trofoblastic. În mola destruens, hemoragiile pot fi și intraperitoneale, prin perforarea peretelui uterin. Tabloul este acela de șoc hemoragic și este corectat de tratamentul de substituție volemică. După Acosta-Sison (1962), acest șoc hemoragic poate fi prima complicație care marchează prezența unei mole hidatiforme sau a unei mole destruens. Cînd se examinează cu atenție sîngerarea, uneori se pot vedea vezicule clare amestecate cu sînge, dînd aspectul de „stafide albe amestecate în jeleu de coacăze". Uneori hemoragia poate să nu evidențieze exterior, uterul devenind rigid, destins de sînge, cu dureri puternice abdominale în etajul inferior. La examinare, uterul poate să fie mai mare decît data sarcinii. Prin evacuarea sîngelui, uterul își revine la normal. Fenomenul repetîndu-se, uterul ia aspectul în acordeon.

În ceea ce priveşte coriocarcinomul, simptomul cel mai relevant rămîne tot hemoragia. În cazurile cercetate de Bret (1962) ea nu a lipsit decît o dată şi îmbracă aspecte foarte diverse: este puţin abundentă, minimă, persistentă, prelungită. Simptomul apare adesea în cele şase luni care urmează sarcinii, putînd să persiste mai multe luni sau chiar ani. În antecedente, am reţinut existenţa unei mole, a unui avort sau a unei naşteri.

Volumul uterin poate, în unele cazuri, să orienteze diagnosticul. Creşterea volumului corpului uterin depăşeşte de obicei o sarcină de aceeaşi vîrstă în proporţie de 30—50%.

Acest semn este inconstant şi se notează chiar o scădere a volumului într-o proporţie de 15—25% din cazuri. Bret, în lotul de cazuri prezentat, a găsit o creştere netă faţă de vîrsta sarcinii la 21 de cazuri din 28. În 4 cazuri, volumul uterin era normal, iar în 3 era mai mic (în două observaţii, mărimea uterului nu a depăşit 12 cm la sarcini presupuse de 5 luni şi jumătate). Pentru a ilustra aceasta, redăm datele statistice ale unor autori asupra volumului uterin în sarcina molară, în concordanţă cu etapa de amenoree.

Autorul	Volumul uterului egal vîrstei sarcinii	Volumul uterului diminuat	Volumul uterului crescut
Stroup, 1956	13%	18%	53%
Copelson, 1958	27%	16%	57%
Logan şi Motyloff, 1958	29%	29%	37%
Schelpert, 1958	50%	32%	11%

Beischar, în 1970, în statul Victoria, găseşte o creştere a volumului la 145 de paciente din 227, deci un procent de 65,9.

Putem asista la creşteri de volum brutale, de mai mulţi centimetri, în cîteva zile, după care urmează scăderi, realizînd clasicul „uter în acordeon" (Jeaninn). În corioepiteliom, creşterea volumului este discretă şi apare

numai în jumătate din cazuri. Pasquinnicci şi d'Inceste (1962) susţin că la începutul sarcinii volumul uterului creşte, pentru ca apoi să scadă în raport cu progresia stării de graviditate. O bolnavă cu amenoree de 7 luni are uterul ca de 4 luni.

Consistenţa uterului poate fi moale, acesta fiind un simptom de orientare inconstant. Forma rămîne simetrică, regulată. Părţile fetale nu sînt palpabile; la examenul palpatoriu se deosebesc zone limitate de contractură păstoasă a miometrului, apreciate ca nodozităţi, ele constituind simptomul Pott.

Micile hemoragii intraparietale uterine se formează prin infiltrarea profundă a proliferărilor coriale şi prin acţiunea angioerozivă dată de epiteliul corial pe miometrul atins. Perforarea peretelui uterin în rînduri succesive este o complicaţie tipică a molei destruens, fiind foarte periculoasă, dar şi foarte rară. Poate să ducă la moarte prin hemoragie internă cataclismică sau prin fenomene peritoneale grave. Ruptura spontană nu se face frecvent, ci se anunţă ca simptomatologică prin ieşirea de vezicule şi sînge din cavitate, dînd tabloul clasic de peritonită. Trebuie să se dea deci, la timp, atenţie eventualelor contracturi ale peretelui abdominal, cu dureri la palparea uterului şi cu alterarea stării generale.

Nu se percep balotări fetale, dar la auscultaţie găsim suflu uterin intens, care înlocuieşte frecvent absenţa zgomotului inimii fetale.

Sindromul toxemic, dacă apare în primul trimestru de sarcină, este de o mare valoare în diagnosticul molei. Sindromul este frecvent, gravitatea sa fiind variabilă şi prezentîndu-se în două forme: nefropatia gravidică şi vărsături grave.

Nefropatia care apare în cursul primului trimestru al sarcinii trebuie să ne facă să ne gîndim la molă. Merger, Pigeaud, Garmier, Ruffalo, Moore, Qigley, Smalbraak au arătat valoarea ei diagnostică.

Frecvenţa acestor nefropatii este divers apreciată. Unii autori, printre care Cartoux, semnalează albuminurie în 50% din cazuri, în timp ce alţii, dimpotrivă, nu stabilesc

decît o frecvență de 8 pînă la 25% din cazuri. Manifestările obișnuite ale acestor nefropatii gravidice sînt hipertensiunea arterială, edemele membrelor inferioare, albuminuria.

Leziunile renale sînt de tip degenerativ și ating endoteliul glomerular sau epiteliul capsulei Bowmann și a tubilor. Recent, Sanchez-Torres și alți autori (1963), examinînd histopatologic aparatul renal, au comunicat că aceste alterări în timpul trimestrului al III-lea de sarcină normală sau în toxemia gravidică molară inițială sînt perfect asemănătoare, pentru ambele aspecte fiind responsabilă o substanță produsă în regiunea uteroplacentară. Ca efect al toxemiei din ultima perioadă de sarcină apare ischemia uteroplacentară relevată de examenul histopatologic (Haser, 1937 și Bartolomeu, 1938). Este de presupus că modificările fluxului sanguin (Raudesman, 1960 și Nettles, 1961) în rapidă și anormală proliferare a corionului degenerat molar poate determina o ischemie selectivă.

S-a descris o hipertensiune arterială cu o maximă între 16 și 18 mm și o minimă de 9—10 mm după avortul molar, dar tensiunea a revenit în limite normale. Această evoluție tensională contrastează cu aspectul hemoragic chiar și atunci cînd pierderea de sînge duce la șoc.

Albuminuria este importantă, ajungînd pînă la 15 g și este însoțită de edeme masive. Cînd apare în timpul unei sarcini, la o femeie fără antecedente cardiovasculare sau renale, acest sindrom toxic este foarte evocator.

Mai rar, acest sindrom poate apărea înaintea hemoragiei. Vărsăturile, care sînt grave, putînd înrăutăți starea generală, necesită stabilirea unui tratament simptomatic complementar, mai ales la bolnavele deja slăbite. Bret semnalează cazul unei gravide avînd o sarcină de 3 luni, care a slăbit cu 8 kg și a cărei stare generală s-a alterat în expulzie. Accentuarea fenomenelor simpatice, mai ales vărsăturile, are importanță la multiparele care au avut sarcini fără tulburări molare. În cele mai multe cazuri, acest sindrom nu lasă sechele. După evacuarea molei, totul reintră în ordine, edemele cedează, tensiunea arterială revine la normal, albuminuria dispare.

Sînt situaţii cînd sindromul toxemic poate lua proporţii îngrijorătoare. Mulţi autori semnalează sindromul preeclamptic (Moore şi Brown). Într-un caz al lui Logan, în care sindromul toxemic deschide scena clinică, existenţa edemelor generalizate, cu dispnee, creşterea bruscă a volumului uterin, au dus eronat la diagnosticul de hidramnios şi s-a făcut laparotomie. Logan şi Brown descriu sindromul preeclamptic în prezenţa molei embrionate. Bret susţine acest punct de vedere, întîlnind în două cazuri embrionul. Mecanismul este puţin cunoscut. Smalbraak afirmă că este propriu molei hidatiforme, avînd un grad de activitate trofoblastică şi este acompaniat de o creştere excesivă şi rapidă a volumului uterin. El citează în sprijinul acestei teorii pe Smith şi Smith, care au notat în disgravidia tardivă, în faza precedentă eclampsiei cu cîteva săptămîni, cantităţi crescute de gonadotrofină asociate cu o valoare scăzută a estrogenilor. Paget, dimpotrivă, se raliază teoriei vasculare, hipertensiunea avîndu-şi originea într-o substanţă vasopresivă de origine placentară.

Chisturile luteinice, deşi incidenţa lor este discutată, sînt considerate de clasici frecvente. Bret, dimpotrivă susţine că sînt foarte rare. Este dificil să se determine frecvenţa lor exactă. Unii autori, ca Coppelson, le întîlnesc în raport de 27% într-o serie de 64 de observaţii. Alţi autori afirmă existenţa lor pînă la 90% din cazuri. Smalbraak, pe 74 de cazuri, găseşte ovarele crescute doar de trei ori. Cartum afirmă marea lor frecvenţă la examenul clinic şi dacă nu sînt decelate astfel, ovarele patologice pot fi găsite la laparotomia pe care o practică aproape sistematic pentru evacuarea molei.

În Franţa, Pigeaud le găseşte la 1 din 3 cazuri. Autorul insistă asupra faptului că ele pot apărea după evacuarea molei. Aceste chisturi se pot complica.

Beischer găseşte chisturi ovariene în proporţie de 3,7%, ele fiind palpabile la examenul vaginal şi majoritatea apărînd la laparotomie. Cînd sînt prezente, sînt mai des bilaterale, polilobate, mărite de volum, putînd ajunge pe cel al unui cap de făt. Pot fi întinse, mobile. Revaz şi Isler susţin că lipsa de regresie a chisturilor luteinice bilaterale după evacuarea molei este un semn care trebuie

să evoce posibilitatea unui coriocarcinom chiar în absența metroragiilor. Frecvența chisturilor este constatată adesea clinic, în următoarele frecvențe: Merger 62%; Keller 23%; La Flotte 72%; Palleson 8,4%; Novak 10%.

În caz de degenerare coriocarcinomatoasă, atingerea stării generale e frecventă și constă din paloare, astenie, slăbire. Constatarea aceasta a făcut-o Bret în 4 observații ale sale. Alterarea stării generale nu are, de obicei, corelații cu importanța sau persistența metroragiei. Se realizează tabloul clinic de intoxicație neoplazică.

4. DIAGNOSTIC

4.1. DIAGNOSTIC CLINIC

Posibilitățile de diagnostic al tumorilor trofoblastice au progresat în ultimii ani. Acest diagnostic este posibil în toate cazurile în care cursul unei sarcini a fost tulburat de existența semnelor patologice, într-un stadiu mai mult sau mai puțin avansat.

Diagnosticul pozitiv în cazul molei se stabilește pe baza următoarelor semne: hemoragie prezentă în timpul sarcinii, încă din trimestrul I, sub formă de metroragii cu sînge roșu închis, hemoragie cu evoluție fie progresivă, fie cu apariție bruscă, brutală, masivă.

În cazul persistenței hemoragiei după unul sau chiar mai multe chiuretaje, aceasta orientează diagnosticul spre molă destruens sau corioepiteliom.

În mola destruens hemoragiile pot fi și intraperitoneale.

În corioepiteliom, hemoragia îmbracă aspecte diverse: este abundentă, minimă, persistentă, prelungită.

Volumul uterin. De obicei, volumul corpului uterin depășește dimensiunile unei sarcini de aceeași vîrstă. Semnul este inconstant, notîndu-se în unele cazuri chiar și o scădere a volumului uterin.

În corioepiteliom, creșterea este discretă și nu în toate cazurile.

Consistența uterului este un semn inconstant. În molă, forma rămîne simetrică, regulată. La palpare nu se percep părțile fetale.

Mola destruens se poate complica cu perforarea peretelui uterin, care este însoțită de hemoragie sau de fenomene peritoneale grave.

Sindromul toxic se prezintă sub două forme: nefropatia gravidică și vărsături grave.

Nefropatia se manifestă sub forma de hipertensiune arterială, edeme ale membrelor inferioare, albuminurie.

Vărsăturile sînt grave, ducînd la alterarea stării generale.

Anemia poate avea rareori manifestare clinică, dar cercetarea tabloului sanguin arată niveluri reduse ale hematocritului și ale hemoglobinei.

Chisturile luteinice, destul de frecvent întîlnite, sînt decelate mai greu palpatoriu. De obicei sînt bilaterale și de mărime variabilă.

Persistența chisturilor luteinice după evacuarea unei mole ne indică orientarea diagnosticului spre coriocarcinom.

Starea generală este alterată, bolnava este palidă, astenică, slăbită, realizînd tabloul de intoxicație neoplazică.

4.2. DIAGNOSTIC PARACLINIC

Examenele complementare ajută diagnosticul de molă și de corioepiteliom și au rol considerabil în urmărirea și stabilirea prognosticului, precum și în stabilirea eficienței tratamentului.

Reacția Galli-Mainini, ca și testul imunologic de sarcină, nu reușesc să mulțumească exigența tuturor autorilor în ceea ce privește posibilitățile lor de dozare cantitativă și de aceea încă mulți cercetători recomandă folosirea testelor clasice de dozare a gonadotrofinelor corionice.

4.3. DIAGNOSTICUL PRECOCE AL MOLEI VEZICULARE

Valorile de hormoni gonadotropi corionici de peste 30 000 U.I. în urina din 24 de ore indică în 80% din cazuri molă veziculară și doar în 6—8% sarcina este fiziologică chiar cu acest titru.

4.4. CONTROLUL PACIENTELOR DUPĂ DEPISTAREA CLINICĂ ȘI HISTOLOGICĂ ȘI CONTROLUL RĂSPUNSULUI TERAPEUTIC LA CHIMIOTERAPICE ȘI ANTIBLASTICE, AL PACIENTELOR PURTĂTOARE DE CORIOEPITELIOM

Autorii acordă studiului hormonilor gonadotropi corionici un loc deosebit de important în diagnosticarea și urmărirea bolnavilor, dar subliniem că poate produce erori și dificultăți datorită interpretării cifrelor. Merger menționează punctele care trebuie luate în considerație.

Gonadotrofina corionică este produsă de trofoblastul sincițial și de celulele citotrofoblastice care încep să se diferențieze în sincițiu.

Cantitatea de hormon produsă este direct proporțională cu cantitatea de țesut trofoblastic prezent.

Astăzi este posibil să se facă distincții între gonadotrofina corionică și hormonul luteinizant hipofizar (HL).

Cantitatea de gonadotrofină hipofizară crește la femeie în perioada de activitate genitală, în momentul ovulației, la 60 U.I. de HCG pe zi. La premenopauză, această cantitate este de 10—150 U.I. de HCG pe zi. După ovarectomie sau după instalarea menopauzei, excreția de gonadotrofină hipofizară crește pînă la cantitatea obișnuită de 100—600 U.I. de HCG pe zi, iar în cazuri extreme la 1 000 U.I. de HCG pe zi.

Se poate spune că există secreții de HCG atunci cînd cantitatea determinată de HCG depășește cantitatea normală uzuală de HL hipofizar.

În seria lui Bagshawe, cantitatea observată în cursul coriocarcinomului netratat variază de la 150 la 5 500 000 U.I. de HCG pe zi.

În timpul tratamentului, distrugerea tumorală este evaluată, în mare, prin creşterea titrului de HCG, a cărui recentă metodă de dozaj (1965) are o mare precizie.

Metoda radioimunologică rapidă, nu necesită, după cele mai recente perfecţionări, decît 2 ore, avînd remarcabila sensibilitate de 0,01 U.I. de HCG pe ml (sau 10 U.I./litru).

Pentru a evita erorile, trebuie făcut dozajul la acelaşi laborator. Rezultatul se dă de obicei în unităţi internaţionale şi se face reacţia pe şoarece sau şobolan.

Deleff, după efectuarea dozajului hormonal prin serul femeii inoculat la şobolan, obţine rezultate constante: în 18 cazuri diagnostic pozitiv şi în 88 de cazuri diagnostic negativ, diagnostice certe, lipsite de erori.

Schematic, sarcina molară se afirmă cu o prolanurie crescută apropiată de 100 000 U. iepure, limita inferioară fiind de 50 000 U. iepure. Bret, în seria sa, a practicat dozajul de hormoni gonadotropi corionici în perioada care a precedat sau în ziua expulziei molare, arătînd că, la 11 bolnave, o excreţie a cărei cifră se situează între 50 000 şi 150 000 U. poate evoca sau chiar afirma existenţa molei. Există însă varietăţi parafiziologice sau franc patologice în eliminarea hormonului gonadotrop corionic, care se pot întîlni în afara molei şi care cer o riguroasă interpretare.

— Prolanuria poate fi mai mare de 50 000 U. iepure, fără a fi molă. Astfel, cifre mergînd pînă la 60 000 U. iepure se pot semnala în cursul sarcinilor fiziologice însoţite mai ales de vărsături, dar care ulterior au fost perfect normale. Maximumul excreţiei de hormoni gonadotropi corionici se găseşte în luna a II-a, secreţia descrescînd apoi. Totuşi, o atare cifră trebuie suspectată şi merită o supraveghere atentă, deoarece cifrele normale sînt de 3 000—25 000 U. Se ştie, de asemenea, că sarcina gemelară este însoţită de obicei de o prolanurie importantă şi că sindromul toxemic poate aparţine atît molei, cît şi sarcinii gemelare.

— O molă poate fi acompaniată de o prolanurie mai mică de 50 000 U. iepure. Aceste mole sînt inactive, de obicei moarte, reţinute în cavitatea uterină.

Din 5 bolnave studiate de Palieez, la care dozajul a fost practicat înaintea expulziei, 2 aveau o cifră ridicată



Fig. 7. Cancer corionic, putere redusă, arătînd originea sinciţiului şi elementelor celulare dintr-o vilozitate (Teacher) (după Holland and Brews: Manual of obstetrics by Robert Percival, Londra, 1969).

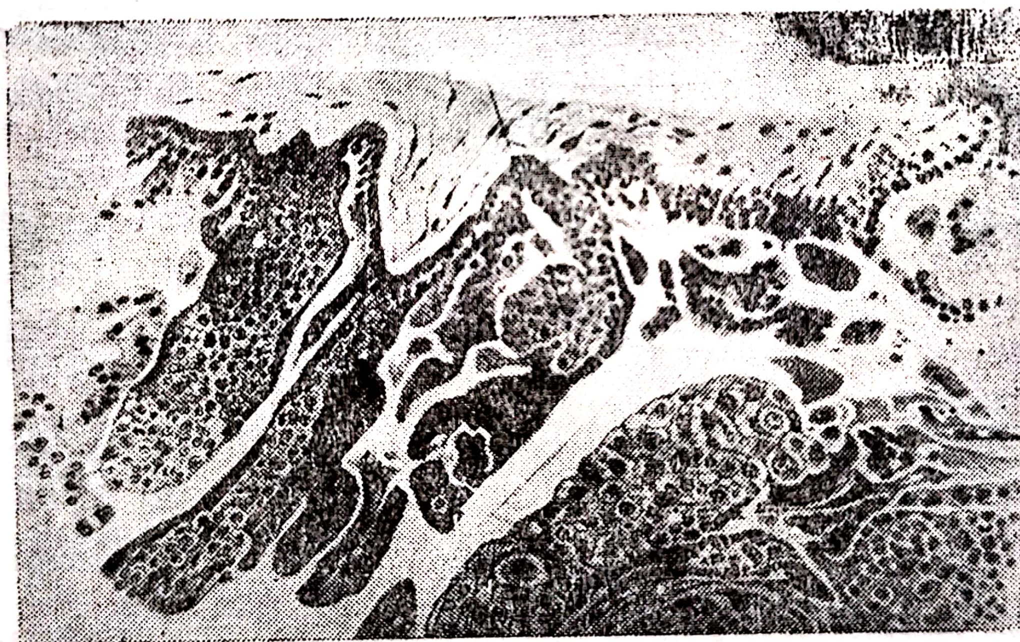


Fig. 8. Cancer corionic arătînd caracterul sinciţiului şi al elementelor celulare (Teacher).
(după Holland and Brews: Manual of obstetrics by Robert Percival, Londra, 1969).

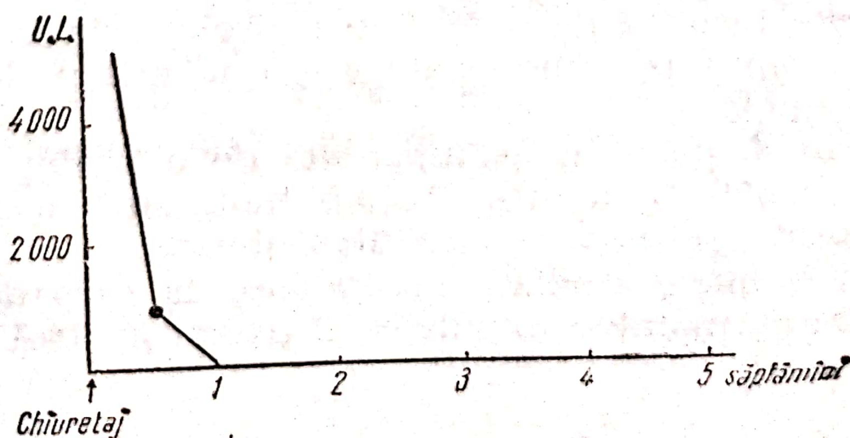


Fig. 9. (grafic)

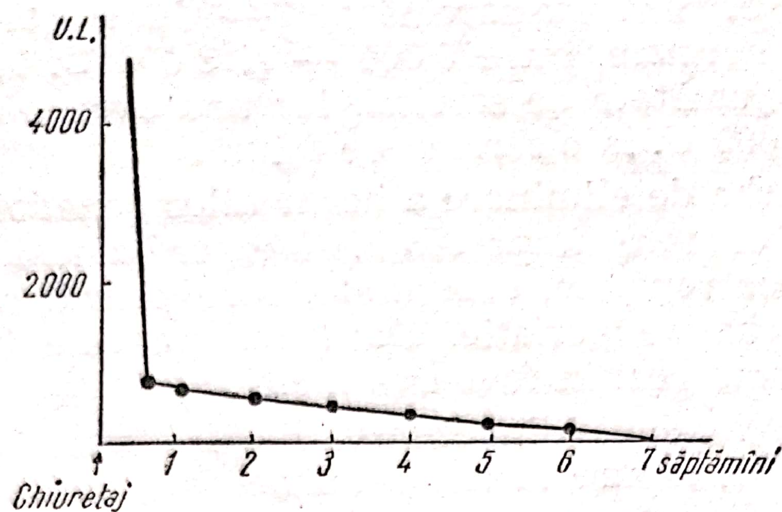


Fig. 10. (grafic)
(după A. J. Bret şi colab., *Rev. franç. Ginécol. Obstet.,* 1962, 5, 6).

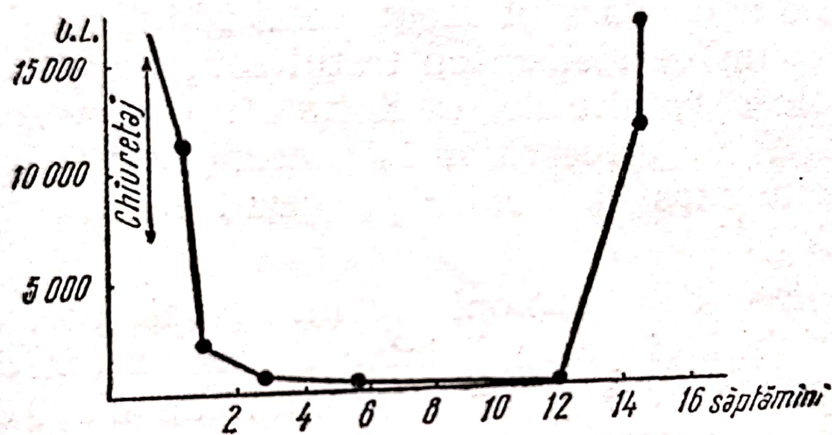


Fig. 11. (grafic)
(după A. J. Bret şi colab., *Rev. franç. Ginécol. Obstet.,* 1962, 5, 6).

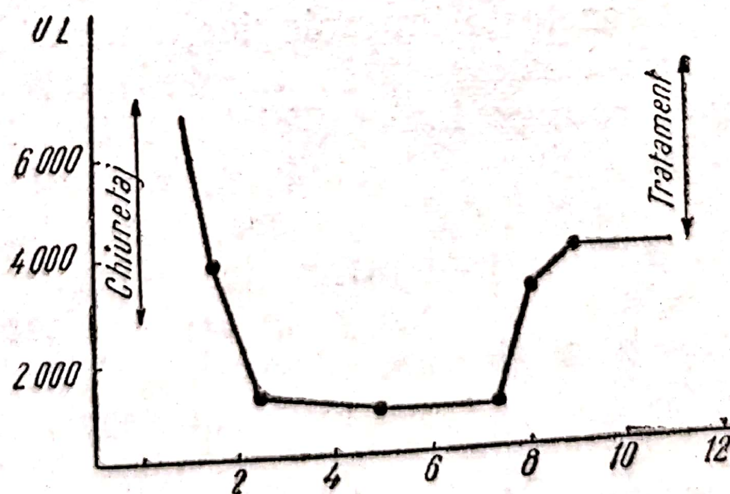


Fig. 12. (grafic)
(după A. J. Bret şi colab., *Rev. franç. Ginecol. Obstet.,* 1962, 5, 6).



la 35 000 U. pentru o sarcină de 3—4 luni, alte 2, prezentau cifre normale, între 6 000 — și 8 000 U. la 3 luni — 3 luni și jumătate de sarcină, iar una avea o reacție negativă: 2 000 U. la o sarcină de 3 luni.

— Curba de eliminare a hormonilor gonadotropi corionici are o mare importanță. Merger a insistat asupra examenelor repetate, comparate, care permit să se stabilească curba de variație. Dacă aceasta este în creștere, este un semn cert în favoarea molei.

Astfel, în două din observațiile lui Bret, dozajul era de 50 000 U. iepure la termenul de două luni și jumătate și 3 luni. Repetarea dozajului arată ascensiunea progresivă pînă la 100 000 U. după 3 săptămîni de expectativă de la prima dozare, în 2 cazuri.

Semnalăm că dozajul făcut pe lichidul cefalorahidian nu are nici un paralelism cu testul sanguin și cu cel urinar. Testele obișnuite de graviditate nu au valoare absolută și pot fi negative chiar în prezența unui bogat țesut corioepiteliomatos sau chiar în cazul metastazelor (Vechietti, 1967).

Cantitatea de hormoni gonadotropi corionici este foarte variabilă și poate fi între un minimum de 400 U. iepure în 24 de ore și un maximum de 4 000 000 U. în 24 de ore. Deoarece testele comune nu sînt în stare să dezvăluie cantități de hormoni gonadotropi corionici mai mici de 1 000 U.I., iar în cazul corioepiteliomului se poate ajunge la o producție de-abia de 250—500 U.I., trebuie folosite în acest caz teste imunologice, cu antiser suficient de potent, sensibil chiar și la aceste mici cantități de hormoni gonadotropi corionici (Wield, 1960). Este posibil, de asemenea, să obținem o urină concentrată în hormoni gonadotropi corionici în 24 de ore, potențializată astfel încît să se evidențieze mai puțin de 1 U. (Pastina, 1967). Astfel, este posibilă evitarea, prin specificitatea lor ridicată, a interferenței de gonadotrofină hipofizară, care poate fi crescută la unele paciente, în special la cele castrate.

În cazul corioepiteliomului, dozarea hormonilor gonadotropi corionici este majoră. O scădere rapidă a hormonilor gonadotropi corionici după expulzia molară, urmată

de persistenţa acestei cantităţi puţin crescute în mola aşa-zis vindecată, apoi o urcare bruscă, indică degenerescenţa malignă. Ritier, încă din 1953, prezintă cazuri, unele cu tot tabloul clinic alarmant, în care cantitatea de hormoni gonadotropi corionici scădea, indicînd evident vindecarea; se arată totuşi că pot fi cazuri cu lipsa de hormoni gonadotropi corionici unde tabloul clinic este moderat, deşi la examenul histologic se constată degenerescenţa malignă. Aceleaşi constatări le face Dignoumet, Bonafou şi Delfs. Există actualmente, totuşi, o unitate de vederi după care degenerescenţa este semnalată printr-o creştere mai mult sau mai puţin francă a gonadotrofinei.

Valoarea titrului de hormoni gonadotropi corionici ca indicativ este discutată de diferiţi autori, nefiind toţi de acord că este un semn net de malignitate. Astfel, în timp ce Bret nu-i acordă însemnătate în evidenţierea malignizării sau ca prognostic, Germez îi afirmă valoarea în confruntarea anatomoclinică. Cardier şi Hilden descriu un caz de corioepiteliom postmolar în care cantitatea de prolan oscilează fără ascensiuni evocatoare.

Pentru Bagshawe, coriocarcinomul postmolar, cu un titru iniţial de excreţie mai mare de 1 000 000 U./zi, s-a dovedit a fi totdeauna mortal. Bagshawe semnalează prezenţa coriocarcinomului la una din trei bolnave, al căror test de gonadotrofină este pozitiv după trei luni de la evacuarea sarcinii. În cazul corioepiteliomului operat, concentraţia de hormoni gonadotropi corionici scade imediat după operaţie; în cazul persistenţei unui titru crescut se vor face toate examenele necesare depistării unei metastaze. Lajos arată că pentru îndepărtarea oricăror posibilităţi de eroare s-a încercat, nu de mult timp, radioimunocercetarea cu posibilitatea de decelare a 0,001 U.I./ml pînă la 0,003 U.I./ml.

În anumite perioade de evoluţie, coriocarcinomul poate să secrete cantităţi de gonadotrofină care nu depăşesc 200—250 U.I./litru.

Cînd într-o sarcină secreţia este negativă trebuie să apelăm la teste biologice suficient de sensibile, care să permită punerea în evidenţă a cantităţilor fiziologice de gonadotrofină care nu depăşesc 50 U.I./litru la femei cu ovare şi 200 U.I./litru la cele castrate.

În 1965, Bagshawe și Wild pun la punct un test radioimunochimic capabil să deceleze prezența a 0,001 U.I. de hormon CG uman pe ml. de urină.

Titrurile estrogenului și pregnandiolului în urină pot indica cifre mici sau normale la o molă; o cantitate mică de pregnandiol cu valori crescute de estrogeni poate totuși să sugereze prezența unei mole.

Evacuarea prin chiuretaj sau spontană a cavității uterine este urmată de o bruscă scădere a cantității urinare de hormoni gonadotropi corionici și negativarea probelor biologice și imunologice de sarcină, într-o perioadă care variază de la 15 la 30 de zile. Hobson (1955) și Hamburger (1944) au arătat negativizarea probelor în 50% din cazuri într-o lună, în 91% din cazuri în 3 luni și în 100% cazuri după 6 luni de la molă, fără malignizare. În retenția de resturi molare sau de degenerare corioepiteliomatoasă va fi o întîrziere sau chiar o creștere a cantității de hormoni gonadotropi corionici. De aceea, se dă o mare importanță controlului repetat al probelor de sarcină la pacientele cu molă veziculară care vin lunar, după externare, la controlul clinic și dozarea calitativă de hormon gonadotrop corionic pe o perioadă de un an și apoi la controlul succesiv trimestrial și semestrial timp de încă 4 ani. Hobson (1959) arată că nivelul cantității de hormoni gonadotropi corionici este diferit în raport cu felul tumorii: corioadenom destruens sau corioepiteliom. După intervenție, în primul caz apare în urină o scădere a cantității de hormoni gonadotropi corionici după 4 săptămîni de la intervenție, în timp ce în al doilea caz, nivelul hormonilor gonadotropi corionici se menține crescut și constant. Li și Hertz (1958), pe un grup de paciente în curs de tratament cu methotrexat, arată că dozarea hormonilor gonadotropi corionici permite formarea unui prognostic judicios la pacientele care răspund bine la tratament, constatîndu-se o scădere constantă a cantității de hormoni gonadotropi corionici, cînd boala este în stadiu de remisie și, dimpotrivă, o remarcată creștere a cantității sanguine și urinare de hormoni gonadotropi corionici, în caz de reluare evolutivă a procesului neoplazic.

După Snaid și Zavadie (Cehoslovacia), se recomandă pentru depistarea precoce a transformării meligne a tro-

foblastului examinarea obligatorie a gonadotrofinelor corionice (HCG) prin teste de imunoaglutinare după o lună de la terminarea oricărei sarcini normale sau patologice.

Determinarea cantității de hormon placentar lactogen în sarcina normală și în cea molară poate da unele indicații de diagnostic.

Astfel, în cazurile pacientelor cu tumori trofoblastice, titrul de HPL este mult scăzut în comparație cu titrul sarcinii normale incipiente (vîrsta gestațională mai mică de 10 săptămîni). Pacientele cu sarcină molară au valori de HPL de 10—100 de ori mai mici decît valorile în sarcina normală de vîrstă gestațională corespunzătoare.

Diferența de titru de HPL poate fi folosită în diferențierea sarcinii normale de cea molară. În ambele cazuri, în sarcina normală și în sarcina molară pînă în 10 săptămîni, titrul de HCG este crescut la pacientele cu tumori trofoblastice. La pacientele în tratament, activitatea serică a HPL este scăzută la niveluri nedecelabile înainte ca activitatea HCG să indice o vindecare completă.

În caz de recidivă, titrul de HCG crește fără să crească concomitent și activitatea serică a HPL.

Măsurarea HPL se poate face cu ajutorul radioimunoanalizei cu dextran coreial.

În sarcina normală, nivelul HPL se decelează după 6 săptămîni gestaționale și crește progresiv, pentru a atinge un platou după 34 de săptămîni.

La pacientele cu sindrom de insuficiență placentară, nivelul de HPL seric nu reușește să crească pînă la nivelul normal după 28 de săptămîni de sarcină.

În diabetul slab, HPL crește peste valoarea normală după 28 de săptămîni de gestație. Acesta se corelează bine cu greutatea placentară.

Cantitatea de HPL seric scade rapid ca rezultat al suferinței fetale *ante partum* sau în cazul morții fătului.

4.5. RADIODIAGNOSTIC

Radiodiagnosticul nu este o metodă obișnuită de diagnostic în mola hidatiformă, el făcîndu-se accidental și numai asociat cu examene complementare.

Are valoare diagnostică în cazurile în care dozajul hormonilor gonadotropi corionici este negativ și cînd amniografia arată o imagine areolară, care indică o tumefiere intracavitară și permite punerea diagnosticului. Vermelin susține că interesul acestui examen este deosebit mai ales într-un caz în care manevrele amniografice au antrenat expulzia molei.

Edward și Freenbaum din Filadelfia (1969) efectuează o serie de histerografii. Datorită tehnicii, metoda se mai numește și amniografie.

Tehnica. Pacientele sînt supuse golirii vezicii urinare, făcîndu-se apoi o roentgenogramă preliminară a abdomenului în proiecție anteroposterioară. Se face preanestezie chirurgicală, infiltrîndu-se sub peritoneu 5—10 ml de xilocaină 1%, se introduc transabdominal în cavitatea uterină 20—30 ml de substanță de contrast, executîndu-se imediat o roentgenogramă anteroposterior. Dacă diagnosticul de molă este întărit, se face o roentgenografie laterală oblică. Se examinează roentgenograma anteroposterioară, în scopul de a reduce riscul iradierii dat de cele două vederi adiționate, în eventualitatea că este prezent

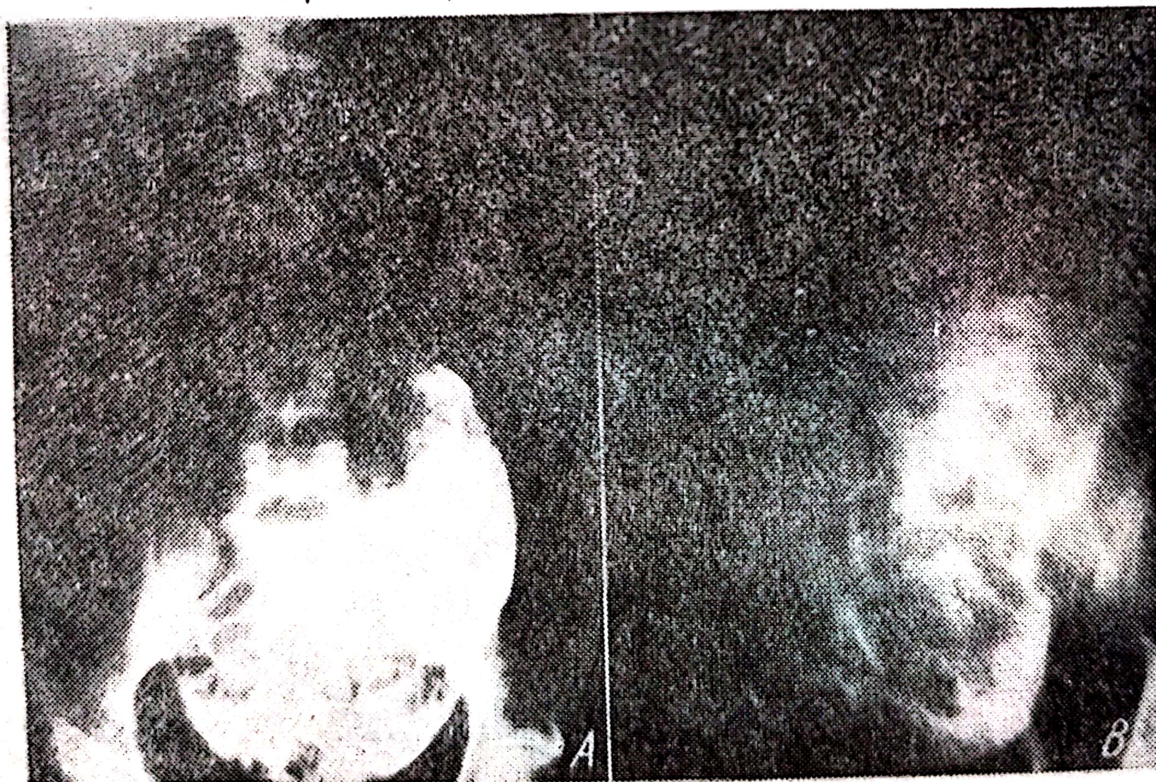


Fig. 13. Amniografii anteroposterioare.
A—B relevează uterul mărit, cu aspect tipic de „ros de molie", caracteristic molei hidatiforme.
(după Gabriel Wilson, *Radiology*, 1966, 87).

un făt normal. Se examinează o molă cu roentgenograma adiţionată, care se poate lua în 5—10 minute, în timp ce substanţa de contrast este absorbită cu rapiditate de uterul gravid hipervascular.

Imaginea nu indică existenţa scheletului fetal, apărînd o imagine tipică „ros de molii" a molei hidatiforme. Amniografia, după aceiaşi autori, are de jucat un rol în descoperirea molei hidatiforme aproximativ în săptămînile 12—14 de sarcină. La această vîrstă, uterul poate sau nu să fie anormal mărit, nivelurile hormonilor gonadotropi corionici sînt echivoce, iar scheletul fetal normal nu se vede, aşa încît clinicianul este pus în faţa unei dileme. Chiar mai tîrziu, la 16 săptămîni, în cazul unei sarcini multiple, scheletul fetal nu este văzut la studiul roentgenografic. Apels-Amanan au descris 42 de cazuri de amniografie fără complicaţii, cu excepţia unui caz cu infecţie uşoară. Din 20 de cazuri de amniografii făcute printr-o abordare transabdominală, 19 au avut valoare diagnostică

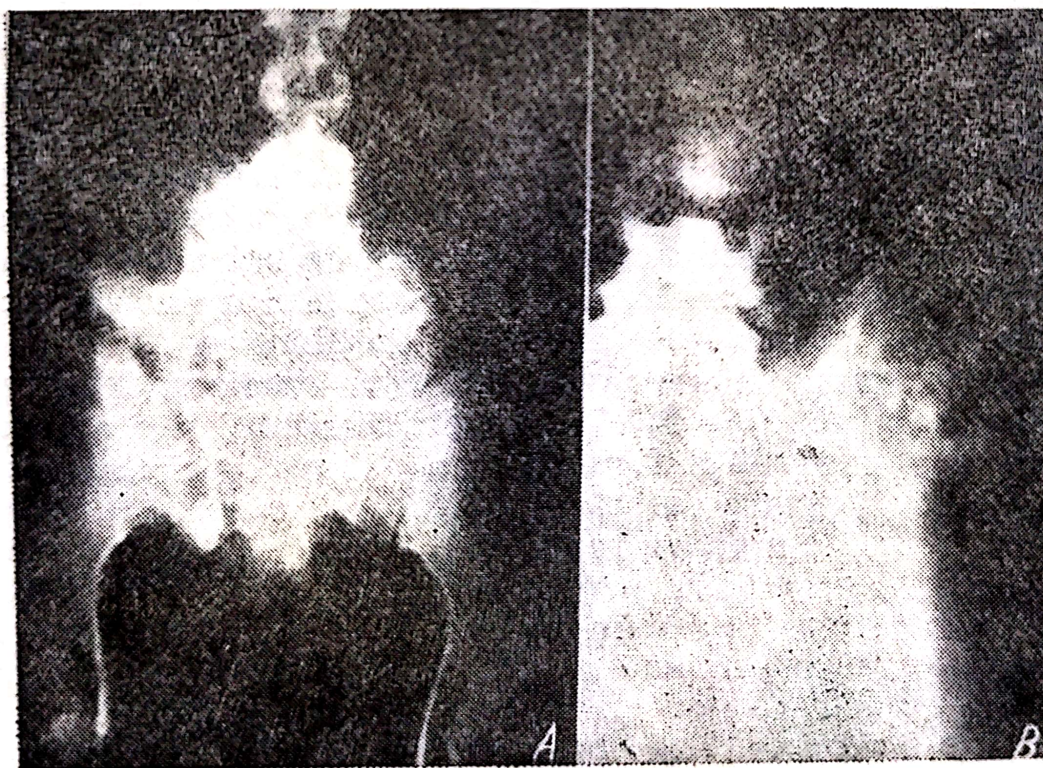


Fig. 14. Amniografii. A — vedere anteroposterioară; *B* — vedere laterală.
Ambele arată defect de umplere multiplă care produce aşa-numitele imagini de „fagure de miere" ale molei hidatiforme. (după Gabriel Wilson, *Radiology*, 1966, 87).

și numai într-un caz nu s-a reușit să se demonstreze o molă. Torres și Peregrina au raportat 8 cazuri la care numai la 7 a existat posibilitatea diagnostică, al 8-lea caz fiind un caz cu sarcină normală, purtată la termen, cu copil normal viabil. Schung a descris 11 cazuri, din care în 10 apare imaginea tipică de fagure de miere. Mac Klein a folosit amniografia la 75 de paciente, incluzînd un caz de molă hidatiformă în săptămîna a 10-a a sarcinii. Nu a înregistrat nici un caz de travaliu declanșat prematur. Nu apar traume ale mamei sau copilului. În cazul în care vîrful acului pătrunde în spațiul intravilos, substanța de contrast se absoarbe foarte repede. Cînd acul pătrunde în sacul corionic, imaginea este deosebită, apărînd o cavitate centrală, conturată și difuză în jurul periferiei. Substanța se absoarbe după un timp îndelungat (Mac Klein).

În cazul coriocarcinomului, *histerografia* este un examen de mare interes. Nu este admisă de unii autori, datorită pericolului de diseminare neoplazică a cărui sursă poate fi reproșîndu-i-se și faptul că provoacă microembolii celulare. Trebuie reamintit că microemboliile sînt foarte frecvente, nu numai în mole, dar și în sarcinile cele mai fiziologice. Este puțin adevărat că histerografia provoacă embolii importante și că agravează net evoluția acestei boli. Reguli de prudență trebuie totuși riguros luate: presiune ușoară, întrebuințarea de substanțe hidrosolubile, prindere netraumatică a colului prin ventuze, intervenție chirurgicală apropiată, antibiotice.

Caracterul particular care definește imaginea este fixitatea; localizarea se face la nivelul fundului sau al unui corn, restul cavității fiind normal. Morfologia realizează o imagine lacunară, al cărei contur este uneori festonat, sau o simplă amputare regulată a cornului. Această imagine nu face decît să adeverească existența unei leziuni endouterine sau intramurale, fără să-i definească natura, imaginea putînd fi dată de un cheag intrauterin, de un reziduu molar, sau de un rest cotiledonar. Cavitatea uterină poate fi morfologic normală, ceea ce nu permite eliminarea coriocarcinomului, Rivier și Chastrusse subliniind posibilitatea unei atonii izolate a uterului, în timp ce Eccale și Briant, ca și Smalbraak, nu-i acordă o mare valoare. Locul deformării poate ghida chiuretajul biopsic.

4.5.1. ANGIOGRAFIA PELVICĂ

Angiografia pelvică, folosită ca metodă de descoperire a molei hidatiforme a fost descrisă prima dată de Borell şi Fernström, în 1961, diagnosticînd cu succes 5 cazuri mai devreme de 13 săptămîni. Whely arată că pacientele cu sarcină în săptămînile 12—14 care se prezintă cu hemoragie vaginală anormală sînt candidate ideale pentru angiografie. El crede că, totuşi, diferenţele angiografice dintre sarcina normală şi mola hidatiformă sînt frecvent minime în acest cadru precoce. Din experienţa lui, precum şi a altor autori, evidenţierea spaţiilor interviloase opacificate a fost descoperirea cea mai valoroasă. Deoarece în arteriografia pelvică se utilizează filmări şi fluoroscopii seriate, apărînd riscul iradierii pentru un făt de 12 săptămîni de gestaţie, se va recurge la metodă numai cînd diagnosticul molei hidatiforme este cert, în baza suspiciunii clinice. În 1952, Russel a raportat că leucemia şi malignizările se dezvoltă de două ori mai des la copiii născuţi din femei supuse pelvimetriei roentgenologice în timpul sarcinii, decît la copiii neiradiaţi în uter. În 1962, MacMahon a revăzut întreaga literatură care priveşte subiectul relaţiei dintre expunerea la raze X a fătului în uter şi a tras concluzia: „Poate fi prudent să se recunoască faptul că în momentul de faţă există mai multe dovezi în favoarea existenţei unei astfel de relaţii, decît dovezile care nu o susţin“. Hicks şi Amati au arătat că dozele unice de 10 r au avut un efect nociv asupra creierului şobolanului în dezvoltare. Rugh susţine că nu există nici o problemă, dar că radiaţiile ionizante penetrante de la 5 r în sus produc efecte ireparabile, permanente asupra embrionului rozătorului. Datorită rezultatelor experimentării pe animale, radiologii din Danemarca sugerează să se facă avort terapeutic la orice femeie al cărei embrion a primit de la 1 la 10 r. Depinzînd de tipul de echipament, de lungimea timpului flouroscopic în plasarea cateterelor, ar fi posibil ca numărul de filme expuse secvenţional să se apropie de această cifră.

Faţă de problema de diagnostic a unei mole, de iminenţa de avort sau avortul incomplet într-un stadiu pre-

coce al sarcinii, nu ar fi mai logic să se supună pacientele unei singure expuneri roentgenografice anteroposterioare, care are valoare pentru diagnostic și este fără riscuri serioase, decît să se procedeze la arteriografie?

După Bevilaqua, angiografia pelvică se impune în ultimii ani ca mijloc util de diagnostic în diverse forme morbide, în special în formele de tumoare trofoblastică, ajutînd, printre altele, la controlul întinderii și al rezultatului terapeutic, la diagnosticul diferențial între mola veziculară și corioepiteliom, și furnizează, de asemenea, semne radiologice patognomonice chiar în absența altor semne semiologice (negativitatea raclajului uterin sau a probelor fiziologice și imunologice de sarcină).

După Seldinger, tehnica indicată este aceea a cateterismului transcutanat, punctul de cateterizare fiind situat la bifurcarea aortei, iar substanța arteriografică injectîndu-se cu o pompă electrică de 5—7 atmosfere (50—70 litri contrast iodat). Radiografia se execută cu aparatul xeriograf automat Schonandel cu viteză de 2 radiograme/sec. pentru primele 3 secunde și apoi la o succesiune de 1—2 sec. pentru următoarele 8 secunde, astfel încît se obține o documentare în toate fazele principale ale circulației arteriale, arteriolare, capilare și venoase. Din datele aflate în literatură și în special din cele ale lui Vecchietti se poate face o schemă semiologică în ceea ce privește mola veziculară după îndepărtarea ei și trecerea în corioepiteliom:

a) o creștere mai mult sau mai puțin evidentă a arterei uterine;

b) apariția de tube terminale;

c) prezența de cercuri patologice, ca opacifierea ramurilor neoformate în masă și în faze succesive, cu impregnare neomogenă a întinderii vasculare;

d) prezența de imagini negative în masă;

e) prezența de lacune vasculare cu margini în franjuri în cuprinsul masei;

f) eventuala participare a altor regiuni arteriale, parietale sau viscerale la formarea de cercuri patologice (a. vezicală, sacrată, laterală etc.);

g) prezența de descărcări venoase clare și evidente în faze arteriale tardive sau histeroangiografice;

h) fistule arteriovenoase intense, vizibile, ale vaselor mari venoase, în faze arteriale precoce (în cazurile nehisterectomizate);

i) eventuala evidențiere a aortei ovariene.

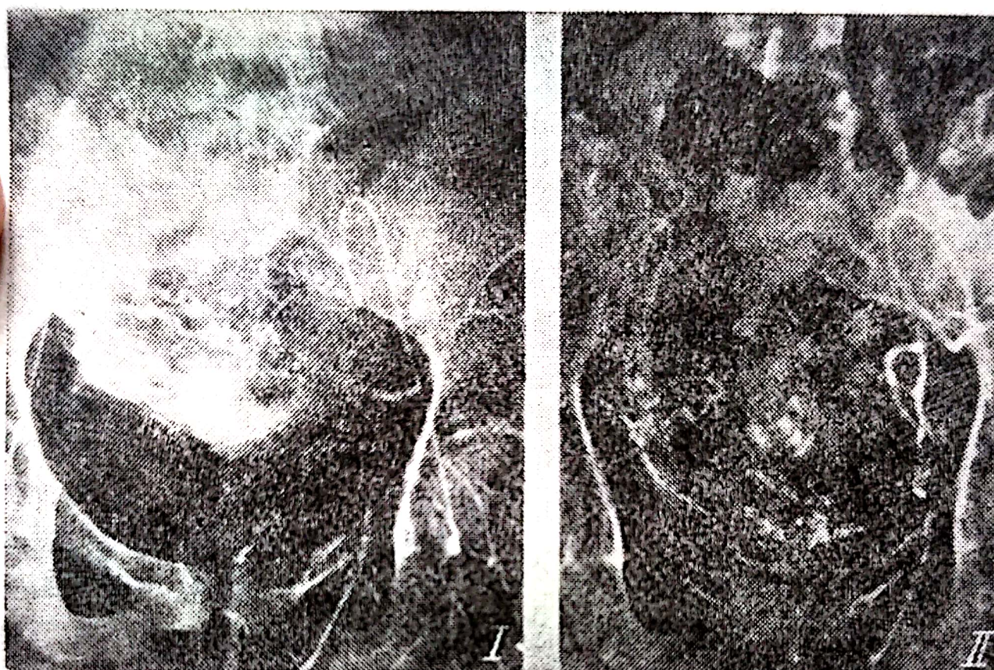


Fig. 15. Angiografie selectivă.
I — Într-un caz de molă veziculară se văd imagini caracteristice în „cuib de viespe". Se observă, de asemenea, volumul anormal al uterului.
II — Același caz după tratament cu antimetaboliți. Se vede reducerea de volum a uterului și a marginilor.
(după Gabriel Wilson, *Radiology*, 1967, 87).

Aceste aspecte variate asociate, mai mult sau mai puțin evidente, pot permite punerea diagnosticului diferențial de tumoare trofoblastică și de a trasa un prognostic judicios asupra evoluției și eficienței terapeutice.

În cazul îmbolnăvirii trofoblastice a uterului, arterele uterine și vasele spiralate sînt dilatate neuniform și afluează în lacuri mari vasculare amorfe, al căror conținut se drenează prin venele marginale în venele iliace și ovariene. G. Kreutzer comunică un caz, în care angiografia a fost punctul principal de stabilire a diagnosticului. În corioepi-

teliom apare o creştere a calibrului arterei uterine, o distribuire inegală a vaselor în masă, cu dezechilibru cantitativ, evidenţiindu-se largi lacune vasculare cu ectazii venoase, cu evidenţierea imediată a venelor mari, şunturi arteriovenoase, frecventa participare a altor districte arteriale. Apar imagini în formă de cleşte înconjurate de o zonă circulară primitivă radioopacă (Onais, 1967; Pistalosi, 1967).

Controlul acestor semne în gradata lor reducere pînă la dispariţie poate indica rezultatele terapeutice.

Autorii propun şi realizează numeroase metode de cateterism al arterei hipogastrice, dar traumatismul chirurgical, cu uşoara desprindere a cateterelor la niveluri nedorite, limitează treptat întrebuinţarea. În clinica din Padova, Maxilette şi Bevilaqua au elaborat o tehnică de cateterism transcutanat, transfemural al arterei hipogastrice sau al ramurilor sale. Autorii susţin că în radiografiile executate astfel se obţin cele mai fine detalii de anatomie topografică, de radiologie şi fiziopatologie a vascularităţii organelor şi districtelor pelvice. Hipogastrografia în proiecţie oblică, pe lîngă cea pe cant sau cea anteroposterioară, serveşte la definirea mai exactă a poziţiei spaţiale şi a raporturilor zonei patologice pelvice cu organele. În tumorile trofoblastice, hipogastrografia selectivă permite o mai clară valorificare a dinamicii circulatorii, putîndu-se defini aportul fiecărei artere în relaţie cu sediul primitiv al instalării nodulului neoplazic.

După cum se ştie, transformarea carcinomatoasă a molei veziculare are o frecvenţă discretă. De aceea, controlul evoluţiei molei veziculare cu aspect clinic suspect trebuie făcut sistematic, putîndu-se asocia examenul pneumopelvihisterografic. Prin injectarea cu presiune mică a substanţei de contrast se obţine şi o mucografie a straturilor subţiri, fără a depăşi însă ostiul tubar, pentru a evita diseminarea în cavitatea peritoneală a eventualelor fragmente corionice sau a produselor conţinute în cavitatea uterină.

Personal nu am practicat metoda, avînd în vedere marele risc al complicaţiilor.

4.5.2. AMNIOSCOPIA

Capogrande și Maesobrion de la clinica din Torino, vorbesc despre instrumentarul lui Sahling. Se introduce tubul endoscopic în canalul cervical, după evidențierea cu un specul, scoțîndu-se cu un tampon de vată o cantitate de mucus. Se poate observa clar, prezent în cavitate, un material gelatinos strîns în acini, în diametru de cca 1—2 cm, de colorație roșie venoasă și de consistență gelatinoasă, fiind vorba deci de existența unei mole.

Amnioscopia se face fără anestezie, cu rezultate obiective indiscutabile. Nu este dăunătoare, în caz de molă neconfirmată punîndu-se în evidență membrana ovulară, lichidul amniotic și partea fetală prezentată. Este o metodă bună în caz de suspiciune molară cu hormoni gonadotropi corionici în limite corespunzătoare nașterii (sarcinii) în urină. Se aplică în diagnosticul diferențial între molă și sarcina gemelară, în care apare accentuat fenomenici, cu uterul mai mare decît vîrsta sarcinii. Dacă diagnosticul este discutabil se poate face precizarea prin amnioscopie. Nu de mult, Acosta Sison scoate în evidență faptul că trecînd o sondă prin cervix, dacă nu simte rezistența la nivelul orificiului intern, presupune absența sacului amniotic normal și că uterul este umplut cu vezicule care permit trecerea sondei. Dumont și Melken, de la maternitatea Hôtel Dieu din Lyon, expun un caz în care o bolnavă expulzează o molă hidatiformă de două luni. I se face un chiuretaj prudent, titrul de gonadotrofine rămînînd totuși ridicat. Examenul histopatologic confirmă diagnosticul de molă. Starea generală rămîne ușor alterată, pierderile de sînge continuînd. Se face o histeroscopie, care arată în cavitatea uterină numeroase vezicule reținute. Se rechiuretează; testul de gonadotrofină scade. Histeroscopia permite, deci, evidențierea conținutului uterin, gol, normal sau cu leziuni.

Examenul biochimic constă în diferențierea lichidului vezicular molar obținut prin histerocenteză, de lichidul amniotic, printr-un sediment diferit de proteină, al cărui spectru este asemănător cu cel al serului matern.

Biopsia placentară transabdominală prin aspirația cu un ac ca în tehnica amniocentezei transabdominale este un procedeu simplu, dar nu complet inofensiv, putînd fi înțepat fătul. Metoda a fost aplicată pentru prima dată de Aburel (1949), apoi de Hoffmann și de Alvarez (1967), care au diagnosticat corect două cazuri de molă hidatiformă și una parțială. Profesorul Phryery și colaboratorii săi au obținut un singur rezultat pozitiv, deoarece vilii hidropici cu epiteliom trofoblastic metaplazic nu au putut fi aspirați decît într-un caz din patru.



4.6. COLPOCITOLOGIA

Examenul citologic. Rareori este posibil ca citologia exfoliativă să repereze celulele molare sau corioepiteliale. Diagnosticul citologic a fost dificil datorită relativei rarități a acestui neoplasm și de asemenea existenței altor metode de diagnostic care semnalau precoce boala, sărăcia în striuri vaginale, localizarea mai frecvent endometrială, sediul excentric, sediul intramural; menționăm în plus că corioepiteliomul împiedică descuamarea și că este dificilă diferențierea elementelor trofoblastice maligne de cele benigne. Marconete de la clinica din Padova comunică rezultatul cercetărilor pe 120 de paciente, din care 4 au corioepiteliom și 8 molă veziculară.

— Se fac prelevări din canalul cervical al fornixului posterior, lamele fiind fixate și colorate după tehnica Papanicolau.

— Lavaj cervicovaginal sub înaltă presiune (200 MHz), cu aplicarea de reactiv pînă la evidențierea conținutului citoplasmatic al DPN diaforat și al lipidelor. Uneori se procedează la descuamarea endocavitară prin aspirație sau la lavajul endometrial. Existența celulelor sincițiale sau a celulelor Langhans în frotiurile vaginale este extrem de interesantă și merită o cercetare sistematică. Bourg, Van den Drische și Pundel studiază un caz în care celulele sincițiale au fost găsite pe lamele de frotiu. După histerectomie, frotiurile din tumoare au indicat aceleași celule. Ridicarea frotiurilor vaginale poate fi îngreuiată de momentul prezentării bolnavei, momentul expulziei sau de

metroragia existentă, frotiurile relevînd celule sinciţiale în masă sau izolate.

Un tablou citologic specific al molei veziculare nu există, acesta asemănîndu-se mult cu cel din graviditate, cu predominanţa elementelor intermediare bazofile de tip navicular. După unii autori, persistenţa după un avort a acestui tablou ne face să ne gîndim la posibilitatea unei boli trofoblastice. În cazul corioepiteliomului este posibil să se găsească urme de elemente atipice, care se prezintă ca nişte celule mari, cu nuclei enormi, chiar monstruoşi, de formă neregulată, cu cromatină condensată sau granulată şi nucleoli proeminenţi. Aceste elemente se pot descuama în masă sau separat. Fondul este constituit totdeauna din hematii polinucleare şi necroze. Cercetările citologice asupra conţinutului vaginal al pacientelor afectate de tumori trofoblastice prezintă doar o parte colaterală a diagnosticului, ele stabilind fie eventuala posibilitate de transformare morfologică a elementelor trofoblastice hiperplaziate sau degenerate în sens malign, fie modificări funcţionale ale celulelor epiteliului vaginal, în condiţii particulare, hormonale, dependente direct de prezenţa unei mole veziculare sau a unui coriocarcinom. S-a cercetat posibilitatea de a stabili diagnosticul şi prognosticul prin metoda citologică, fie în sectorul citomorfoblastic (Bourg, Tesauro, Pandel, Nuovo), fie în cel citohormonal (Ranzy, Centouze).

În clinica de femei din Torino, din octombrie 1949 pînă în decembrie 1963 s-au studiat reperele citologice referitoare la molă şi corioepiteliom. Cazuistica pare destul de amplă: 47 de cazuri de molă, din care 8 degenerate în coriocarcinom şi 4 cazuri de corioepiteliom aparent primar. Pentru actualizarea cercetărilor s-au studiat fişele clinice ale pacientelor. Aspectele sînt variate la pacientele în stadiul iniţial al avortului, faţă de cele la care s-a făcut dilatarea canalului cervical pentru avort.

La primele s-au găsit elemente care ar putea orienta diagnosticul spre molă veziculară, în timp ce celelalte au expulzat elemente vizibile macroscopic, confirmînd diagnosticul. Trebuie să ţinem cont de aspectul anatomopatologic şi histologic al corioepiteliomului şi al molei veziculare în faza evolutivă. În această situaţie, neoplazia tinde să se dezvolte mai mult spre miometru decît spre supra-

fața cavității uterine. Sediul leziunii este acoperit cu un strat mai mult sau mai puțin gros de sînge, de fibrină și de elemente flogistice, care par să constituie o capsulă care împiedică să cadă în cavitatea uterină elementele proliferate.

S-au făcut lame cu material obținut cu ajutorul prelevărilor endometriale, rezultatele părînd a fi fără importanță în caz de molă în evoluție (Centogne și Raury). Pentru pacientele cu molă în stadiul inițial sau avansat de avort, rezultatul este caracterizat prin prezența a numeroase celule foarte variate din punct de vedere morfologic, recunoscute ca făcînd parte din sincițiotrofoblast, citotrofoblast și deciduă. Nu lipsesc elementele reactive ale sîngelui în cantitate mai mică sau mai mare.

În cursul avorturilor molare, lamele histologice indică lipsa caracterelor particulare care reprezintă indicele de activitate proliferativă anormală.

Cînd proliferarea este reprezentată prin mici bucăți de formă și amploare diferită, nucleii sînt voluminoși sau de dimensiuni mici, polimorfi, net hipercromatici, cu o componentă citoplasmatică slab bazofilă, pe alocuri se repereză mitoze, mai ales atipice.

Alteori sînt prezente în număr remarcabil elemente izolate foarte variate, a căror interpretare este dificilă, dar care, în majoritate, duc la celule trofoblastice.

Numeroase elemente gigante, cu diametru de 25 μ, sînt aproape exclusiv constituite din corioplasmă intens hipocromatică, făcînd imposibilă individualizarea unui desen cromatic și care îmbracă forme mai variabile, bizare, care ici-colo sînt sediul incluziilor citoplasmatice, expresie a „canibalismului celular". Componenta citoplasmatică are contur neregulat, în care se observă nucleii voluminoși, izolați și goi. Aceste elemente sînt în fază de subdiviziune cariokinetică, cu figurări net atipice. Membrana nucleară apare delimitată, cu contur fin sau grosolan, una din caracteristici care în acest caz atrage atenția și fără dubiu fiind reprezentată de o evidentă anizocarioză. Alte elemente celulare au un volum aproape normal, cu raportul nucleocitoplasmatic conservat; uneori celulele pot prezenta binuclei.

Repere perfect analoge cu cele care au fost descrise caracterizează relativ *examenul histopatologic* al pacientelor afectate de coriocarcinom. Piesele studiate au fost obținute prin recoltare cu o lamă de sticlă trecută peste focarul neoplazic, reperîndu-se în acest fel unele caractere particulare care reușesc în mare măsură să diferențieze tabloul citologic. Impresia este că există o diferență între cele două repere: molă histologic benignă și molă malignă, dar acestea sînt de ordin cantitativ și calitativ. Caracterele de anaplazie citologică pe care le-am identificat sînt prezente și în molele veziculare din grupele I și II (clasificarea lui Hertig), ca și în corioepiteliomul cu evoluție rapidă. Variația în diversele leziuni este, dimpotrivă, fără dubiu, în raport cu componenta citologică cu aspecte atipice și aceea lipsită de aceste caractere, fapt pentru care citologul, în funcție de modul de prelevare, își poate face o impresie asupra naturii neoformației.

În cursul ultimilor ani s-au făcut unele examene asupra pacientelor din cazuistica coriologică, urmînd tehnica Berijozzi-Dellepiane-Cusmano. Se pare că lipsesc detritusurile amorfe ale elementelor sîngelui și ale componentelor citoplasmatice, tehnica întrebuințată oferind posibilitatea unei mai ușoare interpretări. Astfel, din ceea ce s-a studiat s-au găsit elemente citologice corespondente ca incidență cantitativă diverselor elemente anaplazice în diverse regiuni. Se poate spune că, în această metodă, desenul cromatic pare să capete un relief mai mare.

Impresia generală este că colpocitologia morfologică în cîmpul patologiei neoplazice a trofoblaștilor nu oferă pînă acum posibilități concrete cu caracter diagnostic și prognostic. Concluziile care se trag după prelevările efectuate după externare sau în cursul bolii au caracter general și par să aibă puțin interes practic.

Mola. Cercetîndu-se lamele citohormonale efectuate în cazuri de molă, paralel cu cercetări hormonale, reacții biologice, dozări ale pregnandiolului în timpul evoluării bolii și în perioade succesive examenelor instrumentale ale cavității uterine, s-a contatat că în cea mai mare parte din cazuri nu există o corespondență între valoarea cercetărilor hormonale și reperele lamelor vaginale. La pacientele cu gonadotrofină superioară titrului de 100 000 U., pe

lamele vaginale s-a constatat aproape completa absență a celulelor naviculare, predominarea elementelor superficiale și a indicilor crescuți de acidofile și cariopicnotice clasic reperate. În caz de molă, se notează o reală corespondență între valoarea pregnandioluriei și tabloul citohormonal. După Dorigo, acest aspect particular în sarcină al citologiei are importanță diagnostică, deoarece se întîlnește destul de rar în sarcina normală în trimestrul I.

În cazurile în care sarcina molară este mai avansată (de 4—5 luni), examenul colpocitologic va avea mai mult un caracter de iminență de avort, cu absența totală a celulelor naviculare, absoluta predominanță a elementelor superficiale izolate, a celulelor acidofile și cariopicnotice (peste 30—40%).

Numai în unele cazuri, lamele vaginale au indicat caracteristici tipice de *post partum*. Acest examen colpocitologic poate fi motivat astfel:

a) mola veziculară este sediul unor procese necrotice difuze; rezultă o cantitate de țesut molar rezidual activ;

b) procesul molar evolutiv prezintă o hipoactivitate secretorie a elementelor trofoblastice;

c) elementele trofoblastice funcționale sînt delimitate de o capsulă fibroasă care împiedică difuzarea produselor lor hormonale.

În toate cazurile de molă veziculară benignă, nu numai în baza examenelor histologice sau chiar considerînd succesiva evoluție clinică după golirea cavității uterine, frotiul vaginal a luat repede caracterele primitive ale sarcinii chiar în cazurile în care o metroragie datorită persistenței materialelor coriale a necesitat două sau trei controale instrumentale endocavitare. Reperul citohormonal prezintă un amendament caracteristic și aspectele gravidice tipice nu se modifică chiar după actul operator, dacă este vorba de molă veziculară grupul V și VI după Hertig. Alteori, în discordanță cu valorile biologice, după simpla golire instrumentală a uterului și succesive revizuiri ale cavității sau chiar numai după intervenția mutilantă (histerectomie totală și anexectomie bilaterală) tabloul colpocitohormonal arată o hipoactivitate ovariană.

Trebuie accentuat că și în cazuri de prim reper histologic de molă veziculară urmată în decurs de cîteva luni de

o evoluţie clinică a bolii, iniţial caracterizată de o regresie a semnelor sale (dozaje hormonale), dar imediat urmată de o reluare rapidă a lor, se găseşte la intervenţia chirurgicală un coriocarcinom. La aceste paciente, urmărite mult timp după externare, tabloul colpocitologic nu este absolut schimbat, contrar evaluărilor hormonale, chiar după mai multe examene instrumentale ale cavităţii uterine. Concluzia pare de major interes practic: în toate cazurile de molă veziculară, colpocitologia se caracterizează printr-un frotiu asemănător cu cel din „iminenţa de avort". Boala are evoluţie benignă. Dimpotrivă, în cazurile în care frotiul vaginal este de tip gravidic sau de fază luteinică avansată ori regresează rapid după prima golire a cavităţii uterine, de obicei, mai tîrziu sau mai devreme, va trebui să se recurgă la o intervenţie chirurgicală mutilantă, deoarece semnele hormonale şi clinice ale bolii, după o perioadă mai mult sau mai puţin lungă, se accentuează. În esenţă, cînd testele citohormonale luate în serie nu prezintă la prima vedere decît mici oscilaţii temporare una faţă de alta, pledează pentru o vindecare a bolii.

În corioepiteliom nu există o corespondenţă între valorile cantitative ale reacţiilor biologice şi colpocitologice. În unele cazuri, chiar dacă reacţiile biologice calitative vor fi negative, se observă în profilul citologic o netă amprentă luteinică.

În stadiul imediat postoperator, citologia a demonstrat doar modificări cantitative, în sensul că s-au obţinut repere de stimulare luteinică, dar fără a scădea complet.

Putem adăuga că în corioepiteliomul cu metastaze, aspectul citologic are o caracteristică tipică de fază luteinică avansată şi nu prezintă nici o modificare după intervenţia chirurgicală. Aceste paciente tratate apoi ambulatoriu, practicînd în fiecare lună colpocitologia, prezintă semne de intensă activitate luteinică încă din primele luni după intervenţie, cînd condiţiile generale erau net ameliorate şi reacţia biologică se manifesta negativ.

În concluzie, unicul criteriu de orientare în citologie este de ordin cantitativ şi nu calitativ al celulelor. Deci, în toate cazurile în care colpocitologia se caracterizează printr-un tip „iminenţă de avort", boala va avea un decurs absolut benign. Dimpotrivă, la pacientele cu tip gravidic

sau de fază luteinică avansată a trebuit să se recurgă la intervenţie mutilantă, histologic găsindu-se molă din grupele V şi VI. Aspectul de fază luteinică se menţine constant în tot cursul clinic al bolii şi devine negativ după un timp mai mult sau mai puţin îndelungat.

Valoarea citohormonală reflectă în particular echilibrul hormonal al bolnavelor la care negativarea este legată de titrul urinar şi seric al hormonilor gonadotropi.

4.7. METODA HEMAGLUTINĂRII CELULELOR ROŞII TANINIZATE

Diferenţierea sarcinilor normale de cele anormale date de tumori trofoblastice, înaintea săptămînii a 10-a — a 11-a de sarcină, nu a fost încă rezolvată prin procedee de laborator curente, bazate pe determinarea nivelurilor de gonadotrofină corionică umană în urină şi sînge. Ambele stări de sarcină vor da niveluri ridicate de hormoni gonadotropi corionici. Un procedeu de laborator pentru a distinge aceste două situaţii, înainte de săptămîna a 10-a va fi un ajutor valoros. Existenţa antigenilor specifici cancerului în neoplasmul uman a fost demonstrată prin reacţii imunologice, existînd posibilitatea decelării unui antigen în mola hidatiformă care să poată fi recunoscut ca străin de către celulele competente din punct de vedere imunologic şi care să inducă formarea de anticorpi. Astfel de anticorpi pot fi detectaţi în serurile pacienţilor şi pot fi utilizaţi chiar mai devreme decît este utilizat nivelul de hormoni gonadotropi corionici. Studiile au arătat că în tehnica hemaglutinării celulelor roşii, serurile din cazurile de molă hidatiformă, dacă reacţionează cu celulele roşii de la oaie sensibilizate cu lichid molar, indicau în mod semnificativ titruri mai ridicate în comparaţie cu serurile de la sarcinile normale.

Această observaţie a sugerat prezenţa anticorpului în circulaţie în fluidul molei hidatiforme. Acest studiu a fost întreprins, prin urmare, pentru a dovedi dacă metoda hemaglutinării celulelor roşii taninizate poate fi adoptată pentru a deosebi sarcina normală de tumorile trofoblastice.

MATERIALE ȘI METODE

Lichidul vezicular al molei hidatiforme este aspirat din vezicule cu o seringă cu ac, comasat și împărțit în cantități de 1 ml în flacoane și ținut la rece pînă la folosire.

Antiserul lichidului molar pentru a servi ca ser martor pozitiv a fost produs la iepuri de casă și la cobai.

Lichidul molar a fost emulsionat în adjuvantul complet Freund și a fost injectat subcutanat sau intradermic. La intervale periodice s-a injectat echivalentul a 0,5 mg proteină. Titrurile anticorpului au fost determinate prin metoda hemaglutinării celulelor roșii taninizate.

S-a folosit metoda Boyden modificată de Stavitski, în care celulele roșii au fost sensibilizate cu lichid molar, fără să sufere vreo purificare, sau gonadotrofină corionică umană. S-a folosit hormon gonadotrop corionic extrem de purificat, de la Naun Rosearche Laboratories EYA, obținut din urina femeilor însărcinate. Pentru sensibilizare, cantitatea de lichid molar echivalînd cu 0,2 mg proteină este optimă pentru hormonii gonadotropi corionici și echivalentă cu 0,2 mg proteină. Serul martor pozitiv pentru lichidul molar s-a obținut după cum s-a descris mai sus, iar pentru sistemul hormon gonadotrop corionic s-a folosit serul pozitiv inclus în trusa pentru sarcină Gravindex, de către Flora M. Pascasio și M. D. Rosalina Suarez din Simson (Filipine).

Testul de sarcină Gravindex. Direcțiile de lucru au fost următoarele: s-au făcut diluări duble din fiecare eșantion de urină și s-au pregătit eșantioane test. S-au colectat 169 de seruri de la femei cu sarcină normală în diferite trimestre (71 în primul trimestru, 59 în trimestrul II, 39 în trimestrul III), 71 cazuri de molă hidatiformă și 8 coriocarcinoame. S-au făcut încercări pentru a găsi cazuri cu vîrstă de sarcină cît mai mică, dar nu s-au putut depista cazuri mai mici de șapte săptămîni. De asemenea, s-a obținut de la subiecții de mai sus un eșantion din prima urină de dimineață. Testul de sarcină Gravindex s-a făcut în diferite diluții de urină.

Rezultate: dacă se folosește titrul de 1 : 5 120 ca limită între sarcina normală și mola hidatiformă, atunci orice eșantion care dă un titru peste 1 : 5 120 se consideră

a fi datorat molei hidatiforme. Un număr de 12% din cazurile de sarcină normală și 91,5% din cazurile de molă vor fi pozitive dacă se folosește celula roșie de oaie sensibilizată la fluidul molar. Considerînd cazurile din primul trimestru și vîrsta sarcinii între 7—10 săptămîni, 14% dădeau titruri mai mari de 1 : 5 120, folosind celule sensibilizate la lichidul molar. Astfel de titruri ridicate au fost date de cazuri în lunile a 8-a și a 9-a a sarcinii. Totuși, dacă se folosesc celule de oaie sensibilizate la hormoni gonadotropi corionici, 9,9 pînă la 13% din cazurile de sarcini normale și numai 50,7% din cazurile de molă vor da titruri mai mari de 1 : 5 120. Se poate folosi un titru mai coborît pentru a deosebi sarcina normală de cea anormală cu celule sensibilizate de hormoni gonadotropi corionici, dar aceasta va spori procentajul de rezultate pozitive false. Titrurile urinilor nu sînt de prea mult ajutor în deosebirea sarcinii normale de cea anormală, datorită tumorilor trofoblastice. Este totuși evident că urinile care dau titruri de 1 : 32 și mai mari cu testul de sarcină Gravindex sînt extrem de sugestive pentru mola hidatiformă.

Deoarece raportul Boyden specifică că tratarea eritrocitelor cu concentrație convenabilă de acid tanic le face capabile să absoarbă anumite molecule proteice și pot fi aglutinate de seruri omologe, tehnica hemaglutinării celulelor roșii taninizate a fost folosită pe cale extensivă pentru diferiți antigeni. Ea a fost studiată și modificată de Stavitski și a fost găsită sensibilă și specifică. Prin urmare, ea reușește să-i ajute pe imunologi și pe alți cercetători care sînt puși adesea în fața problemei de a determina prezența concentrațiilor coborîte de antigeni și eșantioanele test sau de a stabili specificitatea unui antigen obținut numai în mici cantități sau a cantităților mici, conservate, de seruri dificil de produs.

Se știe că unele tumori umane au antigeni specifici care pot fi detectați ca antigeni sau izoanticorpi, de către reacțiile imunologice sensibile. Considerînd că în lichidul molar poate exista un antigen specific pentru mola hidatiformă, capabilă să inducă formarea de anticorpi, s-a cercetat folosirea tehnicii hemaglutinării celulelor roșii tani-

nizate pentru a descoperi astfel de anticorpi. Rezultatele sînt încurajatoare, prin faptul că în 91,5% din cazurile de molă hidatiformă s-au găsit titruri mai mari de 1 : 5 120, în timp ce numai 13% din femeile cu graviditate normală au dat titruri similare. Titrul limită dintre sarcina normală și cea anormală este totuși destul de înaintat, indicînd că fiecare metodă de o asemenea sensibilitate și/sau interferă substanțele nespecifice.

Sensibilitatea metodei a fost o sursă de dificultăți pentru mulți cercetători, deoarece ea poate detecta cantități extrem de mici de antigeni sau anticorpi, dar totodată și cantități mici de anticorpi sau antigen heterolog din sistem pot ascunde detectarea antigenilor sau anticorpilor majori. S-au făcut tentative pentru a folosi alte substanțe absorbante asemănătoare bentonitei sau latexului. Acestea pot constitui o metodă mai puțin timpurie, dar vor fi însă capabile să deosebească sarcina normală de tulburările trofoblastice.

Lichidul molar conține un număr de hormoni proteici și alte substanțe. Pentru același motiv, nu este posibil să se exprime titrurile în unități internaționale, așa cum s-a făcut pentru încercările imune de hormoni gonadotropi corionici. Este important de observat că, folosind hormoni gonadotropi corionici extrem de purificați ca antigen, pentru a sensibiliza celulele roșii ovine taninizate, un procentaj inferior de seruri molare va da titruri ridicate, spre deosebire de rezultatele obținute cu celule roșii sensibilizate cu lichid molar.

Aceasta arată că sistemul hormonilor gonadotropi corionici nu este destul de sensibil pentru a deosebi precis sarcina normală de cea anormală. În această tehnică se sugerează în plus că există alt antigen, mai specific decît hormonul gonadotrop corionic, care s-ar afla în lichidul molar. Preparatele de hormoni gonadotropi corionici obținute de la sarcinile normale și anormale au făcut obiectul unui studiu într-o tentativă de a deosebi dacă există vreo diferență printre hormonii gonadotropi corionici produși de aceste entități. Isojima și colaboratorii au preparat hormoni gonadotropi corionici purificați de la cazurile de sarcină normală, mola hidatiformă și

coriocarcinom. Ei au produs antihormoni gonadotropi corionici la fiecare iepure de casă și au studiat antigenitatea prin difuzia gelului pe agar prin imunoelectroforeză. Prin testul de neutralizare nu s-a observat nici o diferență între grupele lor active biologic. Kassai a studiat mecanismul de producere și distribuire a hormonilor gonadotropi corionici prin metode imunofluorescente. El a găsit că acumularea intracitoplasmatică de hormoni gonadotropi corionici se deosebea în stările de sarcină normală și anormală. În sarcina normală, hormonul gonadotrop corionic era acumulat ca tip granular sau ca tip difuz, în timp ce în mola hidatiformă, ca tipuri granulare, în mod fin sau reticular; în coriocarcinom, ca tip reticular. Prin urmare, s-a sugerat că hormonul gonadotrop corionic din tumorile trofoblastice ar putea fi de natură diferită decît hormonul gonadotrop corionic din sarcina normală.

4.8. ULTRASUNETELE

Ultrasunetele par să ofere un mijloc simplu și precis de diagnostic pentru descoperirea sarcinii molare, experiențe în acest sens fiind făcute de Donald în 1963—1968, Sunden în 1964 și Gottesfeld în 1967. Unde sonore cu o frecvență mai mare de 2 000 cicli/sec, pot, asemănător undelor luminoase, să se propage ca o rază, să se reflecte, să se refracte și să fie absorbite. Unda sonoră se reflectă atunci cînd întîlnește un material cu o impedanță acustică diferită. Sunetul este generat și ecourile sînt recepționate de un cristal ceramic montat într-o sondă. Cînd sonda se mișcă, ecoul este reprezentat ca un punct pe ecranul unui osciloscop și se obține o reprezentare secționată în cruce a interferențelor reflectoare din corp. Subiectul a fost discutat exhaustiv de Donald (1968) și de Brown (1967). Aparatul folosit este diasomograful (Nuclear Enterprises Limited). Acesta este un sistem de explorare prin contact perfecționat de Donald și Brown. Actualmente există două modalități de utilizare a ultrasunetelor în diagnosticul obstetrical:

— unul, fondat pe efectul Doppler, care constă în a aduna variaţiile de frecvenţă ale unui fascicul ultrasonic reflectat de un corp în mişcare;

— şi un altul, utilizînd principiile ecografiei, care constau în adunarea ecoului părţilor de structură studiate, fie sub formă de vîrfuri în ecografia unidimensională, fie sub formă de puncte luminoase în ecografia bidimensională (Booy).

Diagnosticul de molă hidatiformă, comportă doi timpi:

— Eliminarea existenţei unei sarcini normale prin: punerea în evidenţă a activităţii inimii fetale, prin: metoda ecografică, metoda cu efect Doppler şi vizualizarea structurii fetale.

Pentru o mai completă înţelegere a inconografiei prezentate, redăm explicaţia:

A — ultrasonografia cu modulaţie de amplitudine care poate să diferenţieze masele chistice de cele solide.

Folosind această informaţie împreună cu studiile radiografice, radiologul poate să ofere un diagnostic diferenţial mai precis.

B — tipul cel mai complex de ultrasunet în care se produc imagini de acţiune ale organelor şi tumorilor.

— Cercetarea imaginii tipice de molă.

EXCLUDEREA UNEI SARCINI NORMALE

Cercetarea activităţii cardiace fetale (tehnica ecografiei). Activitatea cardiacă fetală este decelată din a 44-a zi de amenoree (după Kratochwill şi Eizenhaut). Graţie unei sonde vaginale de ecografie unidimensională se sumează ecourile obţinute de interfazarea endocardului şi conţinutul său sanguin. Din luna a 3-a, inima fetală este accesibilă emiţătorilor ultrasonici aplicaţi la nivelul abdomenului (Kratochwill şi Hoffman). În această perioadă se identifică focarul cardiac, operaţie care, prin tehnica ecografică, este de obicei lungă şi grea.

Cu ajutorul aparatului cu efect Doppler, într-o manieră destul de uşoară, se înregistrează mişcările inimii fetale ocazional din a 8-a săptămînă de amenoree şi constant din a 12-a săptămînă. Un examen negativ repe-

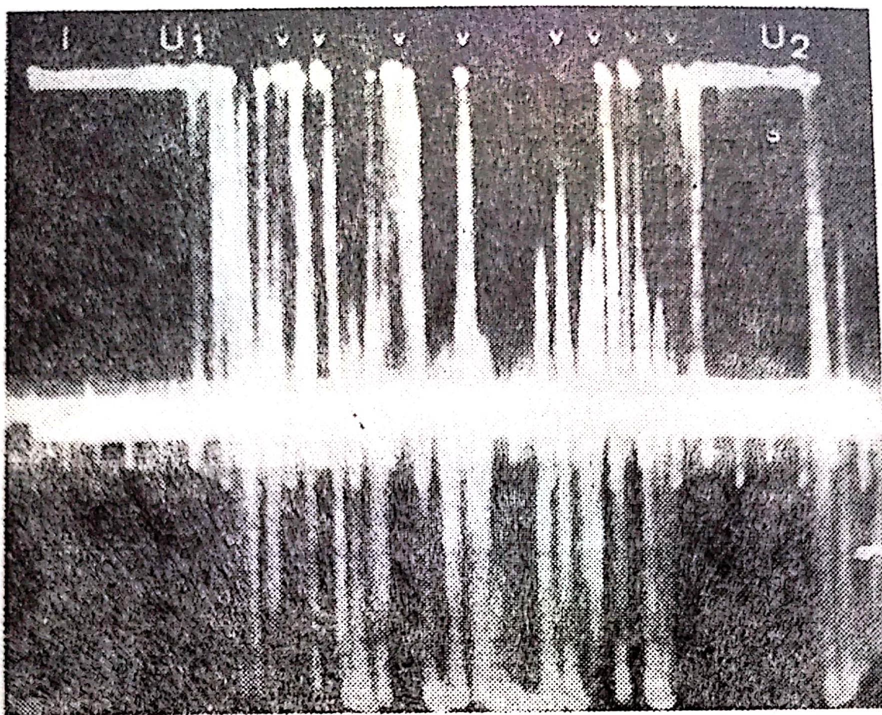


Fig. 16. Ecografie unidimensională. Frecvențe de 4 MHz. Ecouri veziculare multiple cu intensitate maximală.

I — Impulsuri de emisie. U_1 — Peretele uterin anterior. U_2 — Peretele uterin posterior. V — Ecouri ale veziculelor molare. (după G. Boorg și colab., *Rev. Franc. Gynéc.*, 1970, *65*).

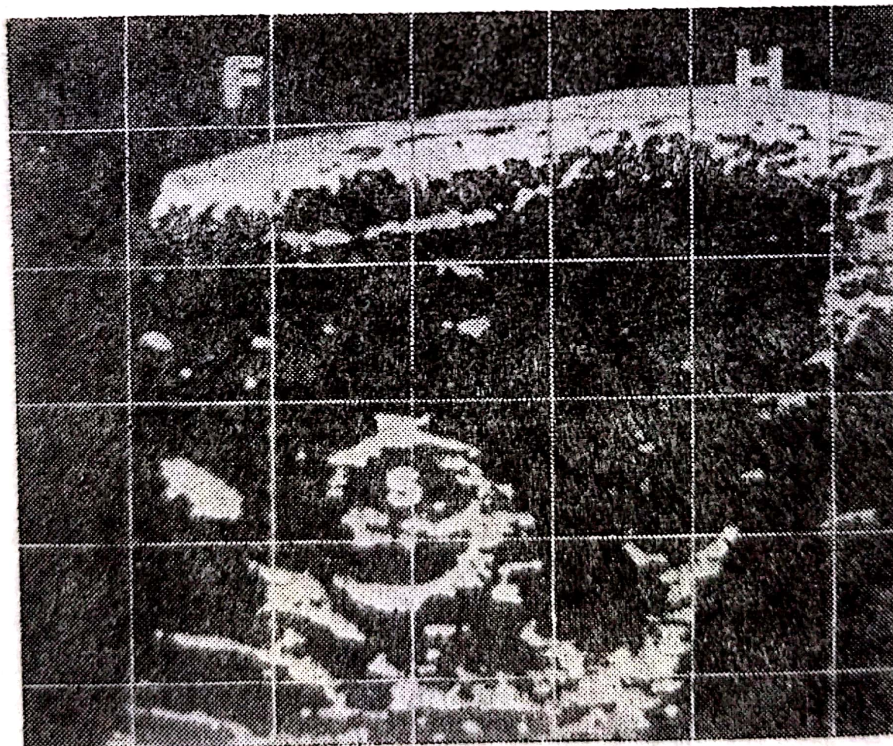


Fig. 17. Explorare a liniei mediolongitudinale a abdomenului inferior; arată în mod clar o cavitate uterină mărită și un craniu fetal (*S*) de aproape 14 săptămîni gestație.

F—H — indică orientarea capului matern și a piciorului. Scara din această ecogramă și din toate ecogramele ulterioare este 3 cm grosime țesut pe pătrat, (după George R. Leopold, *Radiology*, 1971, *98*).

tat, începînd din a 14-a săptămînă, permite excluderea vitalității fetale.

Cercetarea structurii fetale prin ecografie. Tehnica ecografiei bidimensionale furnizează imagini precoce de sarcină. Umplerea vezicii ridică uterul și deplasează an-

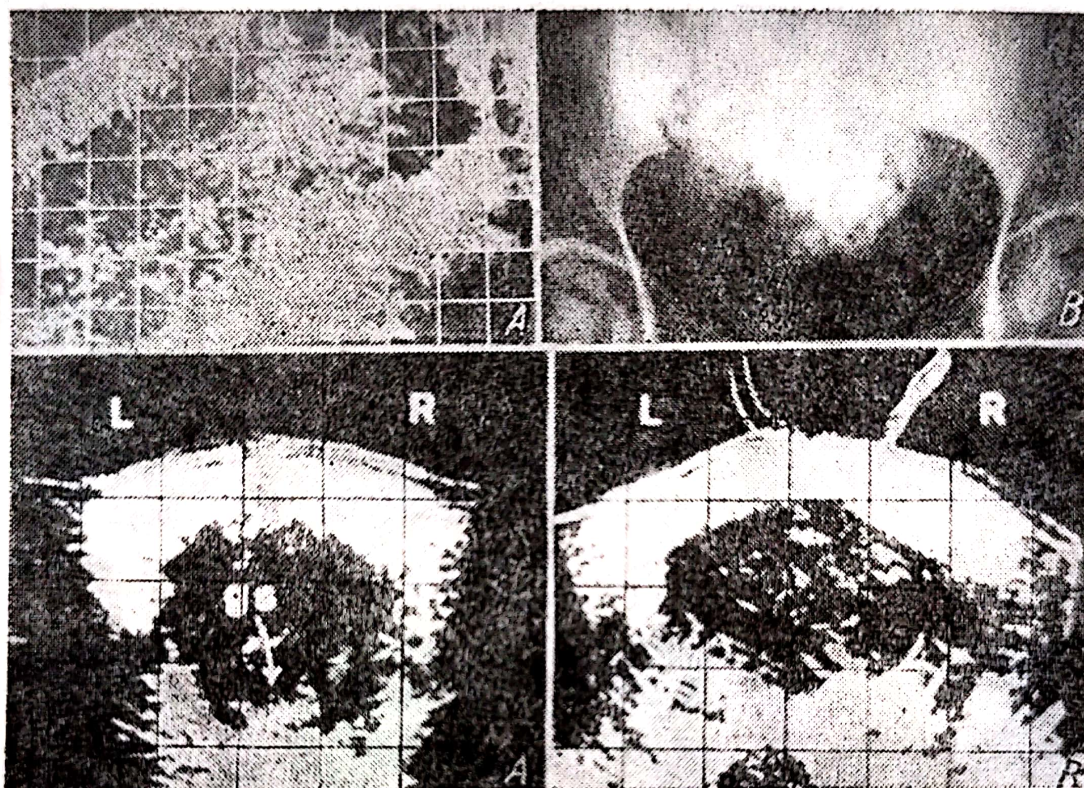


Fig. 18—19. A Explorarea longitudinală a uterului mărit arată tipul difuz de molă hidatiformă.
B — Amniografia confirmă diagnosticul.
A — Explorarea ultrasonică transversală la sarcină de opt săptămîni. Structura în inel situată posterior în uter este sacul gestațional (*gs*).
B — Explorarea ultrasonică transversală a aceleiași paciente la 11 săptămîni de sarcină arată un tip difuz de ecou care a fost interpretat în mod eronat ca o molă.
(după George R. Leopold, *Radiology*, 1971, *98*).

sele intestinale; în această stare, vezica constituie un excelent mediu de transmitere a undelor ultrasonice. Sacul gestațional poate fi, de asemenea, pus în evidență înaintea oricărei creșteri a dimensiunilor uterine, chiar înainte ca testele de sarcină să fie pozitive. Donald a publicat imagini ale sacului gestațional după 5 săptămîni și jumătate de amenoree, dar primele imagini de sarcină au

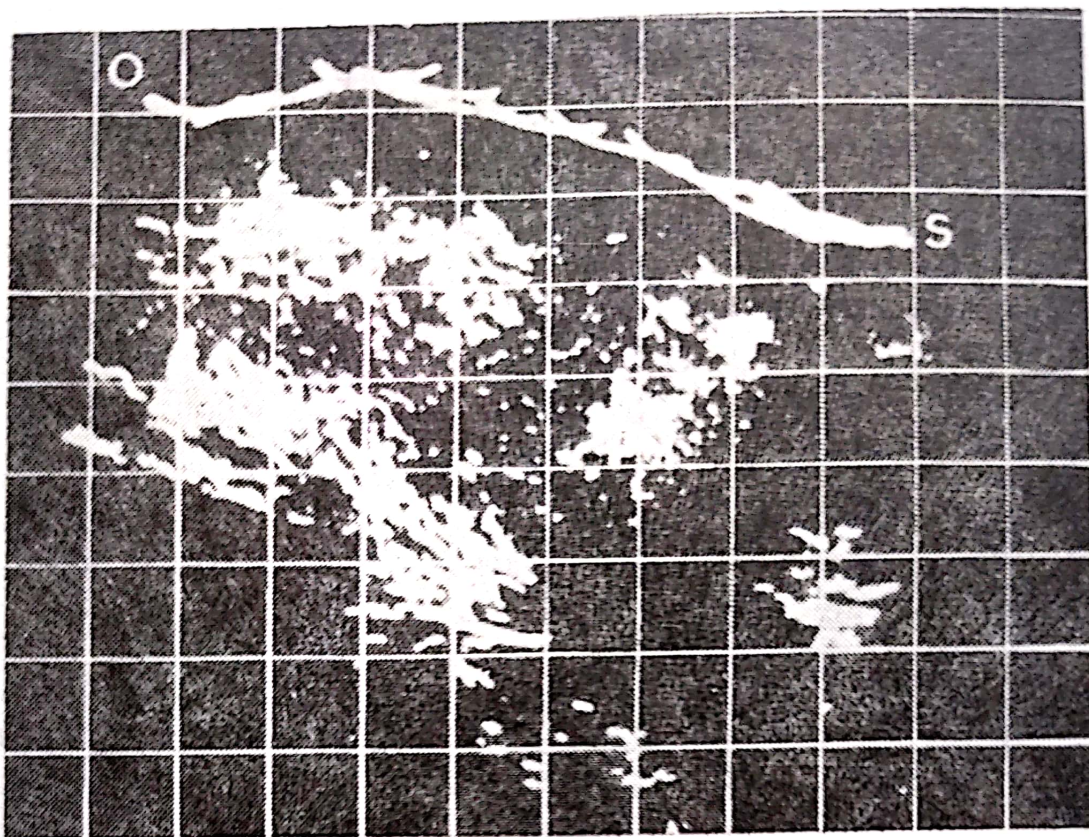


Fig. 20. Imagine longitudinală mediană. Frecvența de 4 MHz.
O — ombilic; *S* — simfiză pubiană.

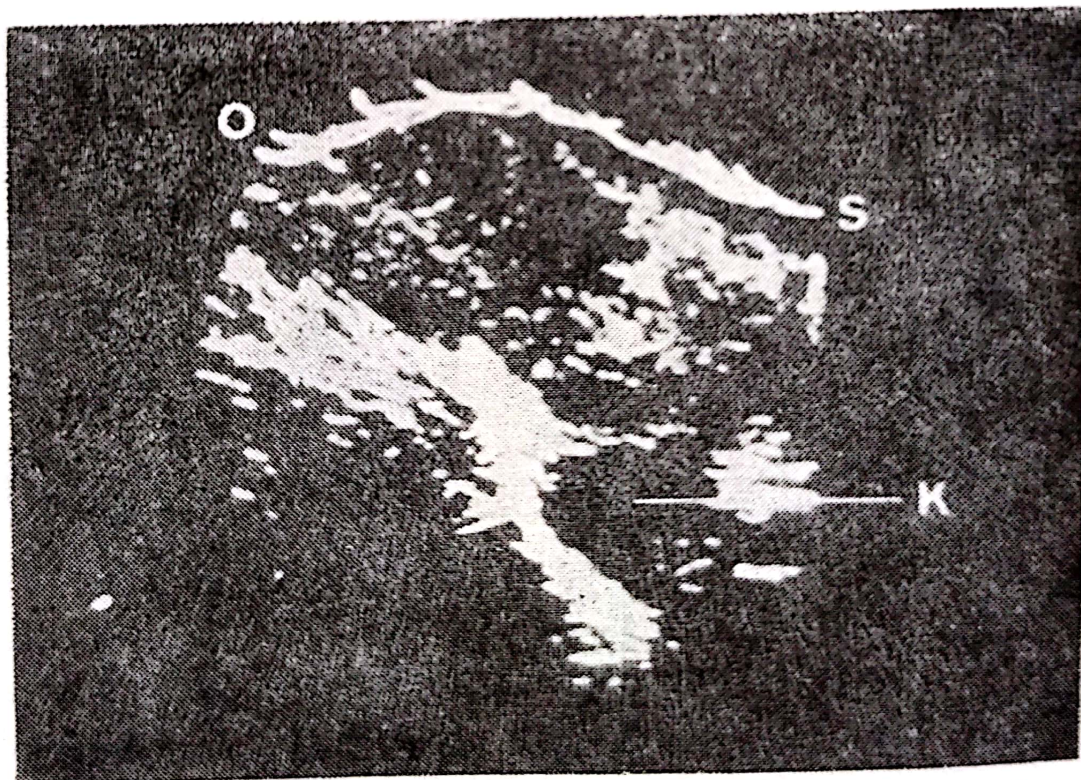


Fig. 21. Imagine longitudinală paramediană la 4 cm în dreapta ombilicului (frecvența de 4 MHz).
O — ombilic; *S* — simfiza pubiană; *K* — chisturi luteinice ale ovarului drept în fundul de sac Douglas.
(după G. Boorg și colab., *Rev. franç. Gynécol.*, 1970, 65, 7—8).

fost obținute în săptămîna a 6-a cu ajutorul unei explorări atente a regiunii suprapubiene. În cursul săptămînilor ulterioare, sacul gestațional se mărește, pentru a umple cavitatea uterină spre a 11-a săptămînă. Capul fetal devine vizibil în a 12-a săptămînă (Hellman) sau a 13-a săptămînă (Sunden).

În experiențele noastre, imaginea placentară se desemnează net dintr-a 15-a săptămînă.

PUNEREA ÎN EVIDENȚĂ A IMAGINII TIPICE DE MOLĂ CU AJUTORUL ECOGRAMEI

Sarcina molară realizează o ecogramă completă diferită. Diagnosticul molei se face pe numeroase reflecții sonore obținute din partea pereților veziculari. Primele imagini au fost descrise de MacVicar și Harper.

— *Ecografia unidimensională.* Undele ultrasonice de frecvență de 2 MHz, de slabă intensitate, traversează tot uterul, fără a avea reflexe manifeste. Creșterea progresivă a intensității face să apară multiple ecouri care corespund pereților veziculari (Kratochwill și Plystynen). Conținutul lichid al veziculelor permite trecerea undelor cu frecvență crescută de 4—6 MHz.

— *Ecografia bidimensională.* În acest caz, imaginile sînt mai evocatoare. Pe secțiunile de abdomen, cu o frecvență de 2 MHz, se evidențiază pereții veziculari, realizînd o imagine în fulgi de zăpadă sau în ciorchine de strugure. În partea inferioară a imaginii există de multe ori o zonă liberă de ecou care corespunde unei adunări de coaguli sanguini. La diminuarea intensității fasciculului se suprimă ecoul vezicular, astfel că uterul apare gol. Se impune o tehnică riguroasă pentru a nu se confunda numeroasele ecouri veziculare molare cu ecourile multiple din sarcina gemelară sau cu ecourile atenuate ale unui ou mort reținut. Din această cauză, examenul ecografic trebuie să comporte obligatoriu:

— o explorare cu o frecvență de 2—4 MHz;

— un examen atent al ecogramei, în funcție de variația de intensitate a ultrasunetelor.

În acest fel, confuzia cu ecourile fetale poate fi evitată, ţinîndu-se seama de două elemente: ecourile fetale sînt dificil de suprimat şi persistă de obicei la intensităţi la care nu persistă reperele molare (Donald). În prezenţa structurii fetale, conturul peretelui uterin posterior nu

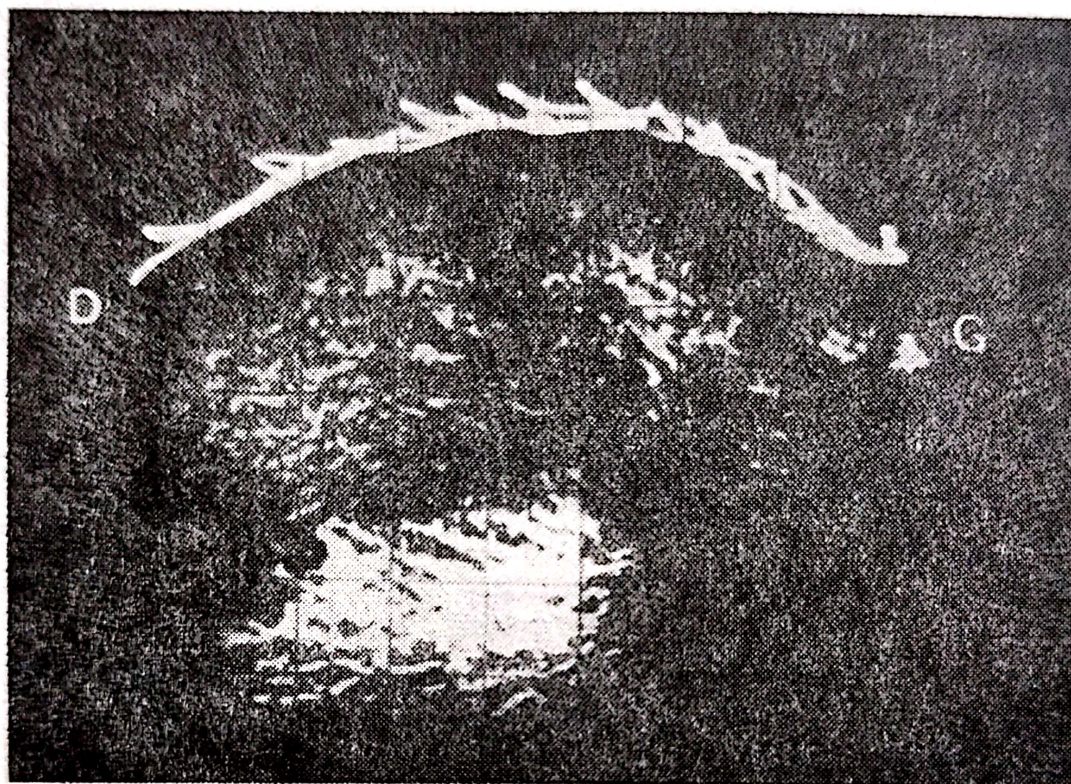


Fig. 22. Ecografie bidimensională; cupă transversală de 4 cm sub ombilic (frecvenţa de 4 MHz).
D — flancul drept; *G* — flancul stîng.
(după G. Boorg şi colab., *Rev. franç. Ginécol.*, 1970, 65, 7, 8).

apare niciodată fără să se desemneze un ecou fetal; şi absorbţia undelor ultrasonice de către structura fetală suprimă continuitatea imaginii peretelui uterin posterior (MacVicar, Donald).

De semnalat confuzia posibilă cu o sarcină molară, cu prezenţa unui ou mort reţinut într-un uter fibromatos în necrobioză. Degenerescenţa miomului permite astfel trecerea undelor cu frecvenţă ridicată, ceea ce face ca multiplele interferenţe intraamniomatoase să stea la originea numeroaselor ecouri.

După Gottesfeld, diagnosticul ecografic al molei hidatiforme este posibil din a 10-a săptămînă. Statistica cea mai importantă este cea a lui Donald, în care, din 27 de

cazuri observate, 26 au fost diagnosticate corect. Ca și pentru Taylor, precizia diagnosticului este destul de mare. Boog, din 5 cazuri suspectate de molă hidatiformă, a pus diagnosticul pe aspectul tipic al imaginii în 4 cazuri. Aceste 4 cazuri au fost verificate, două prin histerotomie și două prin expulzarea molei. Într-un caz s-a diagnosticat greșit o sarcină normală, cînd era vorba despre o molă. Acest caz a fost examinat la începutul experiențelor cu ecografie bidimensională.

George R. Leopold comunică (1971) un număr de 6 cazuri în care diagnosticul a fost pus prin metoda ultrasonică. Făcînd o comparație cu riscurile date de angiografie și de amniografia pelvică, el arată că examenul ultrasonic constituie o metodă de diagnostic fidelă și inofensivă.

Dördelman susține că prin dovada existenței fătului se poate exclude o molă sau un corioepiteliom, dar Uschesche și Nocke de la clinica St. Luka din Solingen publică un caz în care o bolnavă evacuează un băiat imatur, dar viabil, în greutate de 2 040 g, lung de 45 cm și cu valoarea APGAR 8, pentru ca după 10 minute să expulzeze spontan o bucată tisulară care consta aproape exclusiv din vezicule mari distincte. După expulzia placentei, chiuretajul ulterior a evidențiat un țesut suplimentar bogat, care era străbătut de vezicule. Prin urmare, este vorba de existența concomitentă a unei mole hidatiforme în creștere și a unei sarcini în săptămîna a 34-a. Deoarece între placenta normală și mola hidatiformă nu exista nici o legătură tisulară și nici una vasculară, trebuie să ne gîndim, în primul rînd, la o sarcină gemelară biovulară, în care placenta a degenerat, cealaltă sarcină dezvoltîndu-se normal. Din experiența clinică generală sîntem înclinați să spunem că această coexistență a graviditâții intacte și a molei hidatiforme aparține rarităților extreme.

Totuși, Pindenova arată că în 4,3% din molele hidatiforme existau concomitent embrioni. Bischer indică pentru maternitatea spitalului Regal de femei din Melbourne o frecvență de o molă la 965 de sarcini, la care

în 5,9% din mole existau copii. Din acestea, el a calculat o frecvență de un făt cu o molă la 11 650 de sarcini.

După Hörman și Lerutis, 14% din copiii respectivi ajungeau așa de mari încît se puteau evidenția clinic părțile fetale sau sunetele cardiace. De aceea, coexistența unei gravidități intacte cu o molă hidatiformă nu constituie o raritate atît de deosebită, care s-ar putea neglija, în special în utilizarea diagnosticului cu ultrasunete, pentru recunoașterea din vreme a molei hidatiforme. Dovadă fătului este insuficientă tocmai acolo unde există posibilitatea unei mole hidatiforme cu aspect clinic. Trebuie să fim conștienți, cel puțin, de coexistența unei gravidități încă intacte și a molei hidatiforme, atunci cînd se crede, pe baza sunetelor cardiace fetale sau a decelării părților copilului, că se poate exclude o molă hidatiformă. Aceasta este cu atît mai important cu cît obstetricianul se află într-o situație deosebit de grea în cazul existenței concomitente a unei mole hidatiforme și a gravidității intacte. Numai Beischer raportează cazul a 7 copii născuți vii în astfel de situații, din care 5 au supraviețuit.

Față de amniografie, metoda este lipsită de risc. Riscurile accidentale ale amniocentezei și, mai precis, riscul afectării genetice datorită radiațiilor ionizante în acest stadiu al sarcinii sînt bine cunoscute. În prezent *nu există nici o dovadă că ultrasunetele utilizate la nivelurile de putere necesare diagnosticului au vreun efect vătămător, fie asupra fătului, fie asupra mamei.* Aceste fapte fac tehnica convenabilă, atît pentru determinări timpurii, cît și repetate, sporind capacitatea diagnosticului la începutul sarcinii. Zaron admite că ultrasunetul este valoros în diagnosticarea molei, dar e de părere că echipamentul necesar este prea minuțios și prea scump pentru un spital obișnuit. Dacă se are în vedere costul unui echipament modern de raze X, precum și foloasele ce se pot obține prin examinarea ultrasonică, această obiecție nu are valoare.

5. FORME CLINICE

5.1. FORME CLINICE ÎN MOLA HIDATIFORMĂ

5.1.1. FORME CLINICO-STATISTICE ÎN FUNCȚIE DE VÎRSTĂ

Se pare că cel mai mare număr de sarcini molare este apanajul femeilor tinere, frecvența lor la femei sub 40 de ani este importantă, dar la 50 de ani o sarcină are toate șansele să fie molară. Bret dă următoarea repartiție a cazurilor studiate:

Sub 20 de ani:	2	deci	7,1%
De la 20 la 30 de ani:	17		60,7%
De la 30 la 40 de ani:	5		17,8%
După 40 de ani:	4		14,2%

5.1.2. FORME RECIDIVANTE

Este posibil să existe mai multe avorturi molare succesive. Molele pot fi parțiale și rămîn neconfirmate din cauza superficialității în examinarea histologică a placentei, alteori între molă și corioepiteliom sînt sarcini normale, iar cînd tumoarea neoplazică se evidențiază clinic, antecedentul molar este mult în urmă.

Analiza literaturii generale indică pentru perioada 1879—1946 un număr de 49 de cazuri de molă recidi-

vantă. Fenomenul a fost considerat de Chesley ca o raritate. În 1971, Gitler și Rolon publică încă 10 cazuri.

Acești autori analizează 830 de paciente cu molă în Spitalul de obstetrică nr. 1 al Institutului mexican și găsesc 10 cazuri cu molă recidivantă (4,3%). Considerînd că incidența sarcinii molare este mai crescută în anumite țări asiatice, decît cea din Mexic, este greu de explicat această cifră ridicată. Vîrsta pacientelor este cuprinsă între 18 și 35 de ani.

Numărul de sarcini molare variază de la 2 la 8, iar degenerarea corioepiteliomatoasă nu este întîlnită decît la o pacientă.

După Chesley, o sarcină molară poate să alterneze cu sarcini normale sau sarcinile molare să succeadă. Fenomenele clinice ale ultimei sarcini se aseamănă cu cele din prima sarcină molară. Titrul de hormoni gonadotropi corionici a fost de peste 500 000 la 6 paciente, între 250 000 și 500 000 la 3 paciente și de 125 000 și 250 000 la o singură pacientă din seria de 10 cercetate.

Toate titrurile se negativează pînă în 60 de zile după evacuarea molei.

Dilatarea canalului cervical și chiuretajul s-au făcut la 8 paciente: histerectomie totală s-a făcut la paciente cu coriocarcinom și la o pacientă care avea 8 sarcini molare repetate.

Radiografia toracică de urmărire și examene ginecologice se fac pe o perioadă de 2 ani.

În etiologia sarcinii molare repetate, Mack și Cathewood exclud etiologia paternă, deoarece una din paciente s-a căsătorit de două ori în acest interval, avînd șapte sarcini molare din prima căsătorie și una în cea de a doua căsătorie.

În Mexico, Marquez a găsit o pacientă care a avut 11 sarcini molare repetate.

Cu cît crește numărul de sarcini molare, cu atît scade posibilitatea existenței unei sarcini normale, crescînd pericolul apariției coriocarcinomului.

Incidența sarcinii molare este cea care indică atitudinea terapeutică.

Incidența de vîrstă:

18—20 de ani	3 paciente
21—25 de ani	1 pacientă
26—30 de ani	4 paciente
31—35 de ani	2 paciente

În cazul sarcinilor molare repetate, posibilitatea unei sarcini normale scade de fiecare dată și pericolul de coriocarcinom crește. Este greu de adoptat o atitudine conservatoare după mai multe sarcini molare.

Frecvența molei hidatiforme recidivante este greu de explicat. Incidența cea mai mare este cuprinsă între 18 și 35 de ani, ceea ce corespunde cu perioada de cea mai mare fertilitate la femei.

După clasificarea lui Chesley se pot interpune sarcini molare între sarcini normale sau se pot repeta succesiv sarcini molare.

Frecvența molei hidatiforme recidivante

Auforul	Anul	Numărul de paciente	Numărul de mole recidivante
Miyake	1937	222	5
Mathieu	1937	127	1
Brews	1939	100	1
Holman	1942	127	1
Jeffrey și Graftaguind	1944	28	2
Chesley	1946	57	1
Holman și Schirmer	1947	127	2
Hertig și Sheldon	1947	200	1
Posner	1955	—	1
Coppelson	1958	64	1
Schelpert	1958	66	1
Acosta-Sison	1959	155	4
Le Sievre-Ducrot	1960	—	1
Endres	1961	—	1
Pestelozza-Ayola	1962	40	1
Marquez	1963	104	4
Hsu	1963	—	7
Marison	1964	—	1
Gitler	1969	230	10

5.1.3. MOLA EMBRIONATĂ

Existența embrionului este posibilă în cursul molei și este cunoscută de mult. Clasic, se arată că, în aceste cazuri, semnele toxice sînt foarte accentuate. Sînt cazuri în care sarcina poate ajunge la termen cu făt viabil. În alte cazuri, embrionul poate prezenta malformații multiple, acestea fiind descrise de mulți autori. În particular, Ruffalo descrie un făt mort cu agenezia penisului, cu imperforare anală și malformații auditive. Peterson descrie două cazuri de degenerare hidatiformă a placentei cu anomalie fetală și constituție cromozomică triploidă.

Triploidia este o cauză comună de avortare în primul trimestru, foarte rare fiind cazurile cînd o astfel de sarcină poate să continue dincolo de această etapă. În aceste două cazuri, sarcinile au continuat pînă la săptămînile a 29-a și a 25-a. Concentrația hormonilor gonadotropi corionici în aceste placente anormale a fost ridicată, pacientele excretînd cantități de HCG mai mari decît normal. S-a produs preeclampsie și anemie gravă.

În 1‰ din concepții există trei seturi a 23 de cromozomi în 23 de perechi normale (Edward, 1967). Această triploidie se ivește probabil din cauza unor anomalii în primul sau al doilea corp polar. S-a apreciat că triploidia este prezentă în circa 5‰ din toate avorturile spontane din primul trimestru și aproape în jumătate din cazurile raportate existau degenerări hidatiforme ale placentei (Carr, 1969). Degenerarea hidatiformă în care există diseminate pretutindeni veziculele într-o placentă, de altminteri normală, se deosebește, ca înfățișare, de mola hidatiformă clasică, care constă în întregime din vezicule. Pînă acum nu există nici un raport despre mola hidatiformă cu constituție triploidă.

La Spitalul general apusean din Edinburg au fost descrise numai trei cazuri de triploidie și degenerare hidatiformă în care sarcina a continuat peste trei luni (Beischer, 1967; Edward, 1967; Mikamo, 1970) și două cazuri suplimentare în care sarcinile au progresat pînă la săptămîna a 29-a și a 32-a și în care sînt raportate mari particularități clinice. În aceste două cazuri, excreția gonadotrofinei corionice a fost apreciată prin folosirea unui test

pentru hemaglutinare (Prognosticon, Hopson, 1968), cantitatea fiind mai mare decît în sarcina normală și similară cu cea din mola hidatiformă.

Investigațiile citogenetice au fost efectuate cu succes pe cei doi feți și pe una din placente, folosind o modificare a tehnicii originale a lui Bain și Gaul (1969). Preparate metafazice adiționale s-au obținut prin culturi transplantate din țesuturi diferite. În primul caz, preparatele metafazice inhibate de colchicină erau obținute din culturi de timus și splină. Preparatele adiționale metafazice s-au obținut din culturi transplantate de piele și țesut vezicular în placentă. Cariotipizarea arăta o constituție triploidă. În al doilea caz, datorită probabil intervalului lung dintre decesul fetal și autopsie, s-au cultivat cu succes transplante de piele. Acestea au arătat constituția cromozomică triploidă: XXX. Aceste două cazuri produse în spitale diferite din același oraș (Edinburg) și în același timp sînt deosebite de majoritatea concepțiilor triploide care avortează devreme, ele prezentînd probleme clinice considerabile. Cantitățile crescute de hormoni gonadotropi corionici au fost sugestive, indicînd o sarcină molară. Preeclampsia gravă și anemia sprijină diagnosticul de molă, preeclampsia persistînd un timp neobișnuit, iar revenirea la normal a funcției renale făcîndu-se mai lent decît de obicei. La naștere, ambii feți aveau multiple anomalii congenitale și constituția cromozomului lor era triploidă. Sînt specifice prezența sindactiliei, a rinichiului polichistic, anomalia aparatului genital extern la bărbat și hiperplazia celulară Leydig. Sînt rari fetii cu vîrstă gestațională de peste 20 de săptămîni, care să aibă complement cromozomic triploid, anomalii congenitale, degenerare hidatiformă a placentei. Totuși, există un număr de observații anterioare de feți cu anomalii congenitale grave asociate cu degenerare hidatiformă a placentei, în care nu s-a făcut nici o analiză cromozomică. Investigația citogenetică a cazurilor similare ar putea să arate că boala este mult mai obișnuită decît se presupune.

5.1.4. FORME CU CHISTURI OVARIENE VOLUMINOASE

Se constată rar prezența unor chisturi bilaterale în cursul molei hidatiforme. Această luteinizare bilaterală a

ovarelor în cursul molei și coriocarcinomului a fost studiată remarcabil de Dubreuil. Dacă nu este totdeauna constatată clinic, ea va fi descoperită foarte des în explorarea operatorie (Cartoux) și cvasiconstant la explorarea histologică. Chisturile au volum variabil, în general moderat, dar pot ajunge pînă la mărimea unui cap de făt. Se pot transforma polichistic cu metaplazia celulelor foliculare sau se metaplaziază gestativ aceleași celule în foliculi de talie normală. Ambele aspecte se pot întîlni unul lîngă altul în același ovar. Această metaplazie nu atinge decît celulele foliculare (Dubreuil). Transformarea luteinică masivă depinde de puterea hormonală care secretă din abundență hormonul gonadotrop corionic.

Aceasta își are originea în trofoblaști și poate mai mult în citotrofoblaști. Situații foarte asemănătoare au fost descrise după injectarea abuzivă de gonadotrofină corionică. Se descriu hipertrofii masive, torsiuni și rupturi ale chisturilor ovariene. Chisturi ovariene se pot dezvolta și după expulzia molei (Pigeaud), dar aceasta durează în general puțin și dispar progresiv. Prezența lor în cursul evoluției molare nu este considerată ca un semn de rău prognostic, dar persistența lor după evacuarea sarcinii molare este suspectă de apariția coriocarcinomului. Existența lor, totuși, nu este în relație cu o evoluție malignă.

Coppelson (1958), Chun (1964) și Torro (1964) găsesc o proporție de 17—29% din sarcini molare concomitente cu mărirea ovarelor, care dau, în urma stimulării hormonilor gonadotropi corionici și a depozitării în lichidul acestor chisturi a hormonilor gonadotropi corionici, reacția de sarcină pozitivă mult timp după eliminarea molei.

Obson găsește chisturile de ovar în 23% din cazuri.

5.1.5. FORME CLINICE CU HEMOPTIZIE

Thieu, Sueh, Ping semnalează în seria de 128 de paciente 18 hemoptizii. Examenul radiografic permite descoperirea cu această ocazie a 2 tuberculoze pulmonare latente, celelalte persoane prezentînd o imagine toracică normală. Acest simptom neobișnuit este foarte dificil de interpretat. Nici un alt autor nu-l semnalează.

Ipoteza lui Coppelson poate va furniza o interpretare, deoarece acest autor admite migrarea celulelor molare cu formare de embolii pulmonare, în cursul molei benigne. El afirmă posibilitatea de migrare a celulelor trofoblastice la nivelul parenchimului pulmonar, chiar și în cursul sarcinii normale. Aceasta a fost semnalată prima dată de Mattan-Larrier la sfîrșitul secolului trecut.

5.1.6. FORME CLINICE EXTRAUTERINE

Mola tubară este o eventualitate rară, care a fost semnalată de unii autori; Kika și Matuda relatează un caz interesant. Dacă presupunem diagnosticul unei sarcini extrauterine, diagnosticul real se poate pune numai după tăierea trompei. Era vorba de o tumoare mare ca un ou de găină, cu degenerări hidatiforme. Această localizare a molei explică unele cazuri de coriocarcinom al trompei, care poate fi secundar acestei leziuni.

5.1.7. FORME ASOCIATE

Mola hidatiformă se poate asocia cu un cancer al colului, cu un fibrom, cu o endometrită, cu un chist subcortical, aspectul clinic al molei fiind foarte divers și punînd probleme dificile de diagnostic. Se prezintă foarte polimorf.

Enciclopedia medicală împarte formele clinice după cum urmează:

a) Forme anatomice.

b) Forme în funcție de vîrstă. După 50 de ani, orice sarcină este suspectă de molă.

c) Forme hemoragice. Hemoragii variabile, care, repetate și abundente, pot atrage o anemie acută.

d) Forma toxemică. Prin intensitate, această manifestare poate fi situată pe primul plan. Este însoțită de vărsături grave și de sindrom vasculo-renal. Ultimul se poate complica cu edeme viscerale și excepțional cu accidente paroxistice, cu eclampsie mai ales — după cum arată Pigeaud — dar precocitatea apariției în cursul primului trimestru și absența antecedentelor renale trebuie să ne in-

dice diagnosticul. Un icter va însoţi alterarea gravă a stării generale: tulburări hemoragice şi chiar tulburări psihice grave. Acestea se pot grupa variabil, dar sînt însoţite totdeauna de alterarea stării generale, plus semnele locale minime.

e) Forma terebrantă se caracterizează prin trecerea barierei musculare şi seroase de către trofoblaşti, prezentînd tablouri dramatice de inoculare peritoneală, impunînd o intervenţie urgentă şi ducînd cel mai des la histerectomie. Uneori, caracterul terebrant al acesteia nu se manifestă decît cîteva săptămîni sau o lună după expulzie. Hemoragia intraperitoneală poate surveni spontan sau poate să fie declanşată de un chiuretaj biopsic (Chartier, Dubost, Vassy şi Roudier). Aceste forme sînt grave, cu malignitate locală mecanică, trofoblaştii cercetaţi după intervenţie neindicînd o hipertrofie malignă.

f) Forma hipertrofică determină o creştere marcată a uterului, confundîndu-se cu un hidramnios.

g) Forma atrofică corespunde unei mole puţin active, inactive sau moarte şi reţinute în cavitatea uterină.

O eventualitate mai puţin rară, întîlnită de Merger în 10% din cazuri, a fost semnalată pentru prima dată de Brindeau cu următoarea simptomatologie: uşor hemoragică, fără semne toxice, uter mai mic decît vîrsta, cantităţi de prolan sub 50 000 U.

h) Mola embrionată, cunoscută de mult timp, a fost descrisă prima dată de Boivin, printre altele pe cea dezvoltată într-o sarcină gemelară. Mai recent, Brown (1945) şi Magnin (1957) au adus contribuţii în acest sens, ultimul menţionînd proporţia de 1—37 pe 73 de cazuri, plus 12 ale lui Cartoux, dintr-un total de 435 de mole. În afara formelor generale, Magnin a găsit 12 cazuri cu copii vii sau viabili, a căror placentă prezintă o degenerescenţă molară. Deci, pe plan clinic, găsim polimorfismul clinic al sindromului molar, cu vărsături uneori mai reduse, în schimb cu accidente ale vaselor renale mai intense şi asociate cu accidente cerebrale redutibile. Martinez indică în 2 din 8 cazuri şi Magnin în 26 din 61 de cazuri atingeri vasculare renale precoce şi grave înainte de luna a VI-a (43%). Nefropatia gravidică precoce este aproape pato-

gnomonică pentru molă și în 50% din cazuri este embrionată. Hemoragia poate fi izolată sau asociată altor semne (vărsături sau sindrom vasculo-renal).

Aceste manifestări sînt însoțite de creșterea volumului uterin. Mola embrionată poate fi necunoscută pînă la avort sau pînă la naștere. Prognosticul fetal global este rău. De cele mai multe ori, fătul este expulzat, mumifiat sau macerat, în cursul primelor 6 luni. Dacă se naște viu, este foarte prematur, iar dacă se naște la termen poate avea malformații incompatibile cu viața. Brown găsește la 10 nașteri, 5 cu malformații. Prognosticul matern este dificil de apreciat. Magnin la 20 de bolnave urmărite în 6 luni găsește 3 cazuri de degenerescență malignă, din care 2 cu corioepiteliom afirmate histologic.

i) Forma cu chisturi luteinice. Existența și volumul lor nu sînt în raport cu cantitatea de prolan și sînt greu constatate clinic, explorarea lor fiind făcută frecvent, operator. Aproape întotdeauna sînt bilaterale și, contrar chisturilor luteinice observate la începutul sarcinii normale, sînt multicolore, semănînd cu cele apărute după injectarea masivă cu hormoni gonadotropi.

j) Forma cu hemoptizie. Hemoptiziile pot fi date de embolii sincițiale masive, acompaniate de un tablou de infarct pulmonar și duc la moarte (Lipp).

k) Forma extrauterină sau mola tubară.

l) Forma asociată.

m) Forma recidivantă.

5.2. CORIOADENOM DESTRUENS

Corioadenomul destruens, numit și molă invazivă, molă disecantă sau molă distructivă, ocupă în diversele entități care constituie boala trofoblastică un loc cu totul particular și de mare interes. Este deseori considerat, în mod eronat, ca o formă malignă și ca un loc de întîlnire între mola hidatiformă și coriocarcinom. De fapt, este foarte necesar să-l considerăm ca o formă evolutivă a molei hidatiforme, al cărei potențial invaziv este considerabil crescut. Amiel și Park susțin că „șansa de trecere în corio-

carcinom nu este mai mare pentru o molă invazivă decît pentru o molă neinvazivă".

Suspiciunea unui coriocarcinom destruens pune probleme grele, atît din punctul de vedere al diagnosticului, cît și al tratamentului.

Diagnosticarea coriocarcinomului rămîne o problemă care nu trebuie subestimată, întrucît criteriile de diferențiere între cele două entități sînt foarte vagi.

STUDIU ANATOMOPATOLOGIC

Studiul anatomopatologic al diferitelor stadii a fost realizat de Brux și Demay.

EXAMENUL MOLEI

Preparatul conține sînge și fragmente placentare. Vilozitățile sînt hidropice și globuloase. Axul lor este avascular. Suprafața este căptușită de un strat trofoblastic liniar sau hiperplazic. Zonele hiperplazice cuprind celule cito- și sincițio-trofoblastice, care prezintă un grad moderat de anarhie citoarhitecturală. Nucleii sînt în ansamblu destul de regulați și nu au activitate mitotică marcată. Axul conjunctiv al vilozităților este format de o stromă laxă încă bogată în celule Hoffhauer. Este o molă hidatiformă adevărată, fără caractere maligne, potențialul acestui avort molar fiind mai curînd benign. Acest fapt interesează pentru evoluție.

EXAMENUL ANATOMOPATOLOGIC AL PRODUSULUI DE CHIURETAJ

Materialul, puțin abundent, este constituit din mici fragmente de mucoasă uterină, formată din minuscule zone de caducă necrobiotică. Elementele deciduale sînt regresive, cu nuclei storși, cu citoplasmă eozinofilă. Spațiile interstițiale conțin septuri hemoragice, existînd, de asemenea, insule inflamatorii discrete localizate la extremitatea zonelor superficiale. Imaginea pe care o observăm este de caducă necrobiotică și moderat inflamatorie. Acest preparat nu conține nici vilozități, nici fragmente trofoblastice. Nu este suspect.

Chiuretajul de control propus de numeroși autori, inclusiv de Bret, permite eliminarea reziduurilor molare.

EXAMENUL ANATOMOPATOLOGIC AL FRAGMENTELOR EXPULZATE SPONTAN

Materialul constă din sînge și cheaguri care cuprind țesut trofoblastic și, de asemenea, cîteva vilozități placentare. Vilozitățile au un ou globular format dintr-un țesut destul de bogat în colagen și avascular. Acoperișul lor trofoblastic este în general foarte hipoplazic. Întinderile hemoragice înglobează largi lambouri trofoblastice cu celule cito- și sincițiotrofoblastice sau distrofice. Nucleii sînt foarte voluminoși, cu numeroase neregularități; sînt hipercromatici sau vacuolari, cu nucleoli predominanți. Figurile de mitoză sînt rare. Persistența vilozităților, ușor de recunoscut, permite să conchidem că nu este vorba de un coriocarcinom adevărat, ci de o molă activă, poate disecantă, al cărei prognostic poate fi considerat grav.

Concluzia acestui examen însoțit de aspectele citologice și de constatările colposcopice a jucat un mare rol în decizia operatorie.

EXAMENUL ANATOMOPATOLOGIC AL PIESEI DE HISTERECTOMIE

— Fragmentele aparținînd părții extinse a tumorii arată în suprafață un endometru total invadat sau redus la zona de regenerare, în interiorul crestelor lacune dilatate; în interiorul lacunelor se notează vilozități numeroase și voluminoase hialinizate sau pe cale de dispariție progresivă și în care toate elementele trofoblastice sînt practic distruse și formează o masă fibrinoidă. De notat că în fasciculele musculare netede din vecinătate există cîteva elemente trofoblastice izolate disociind fasciculele, dar care sînt și ele atinse de importante fenomene de picnoză.

— Partea centrală a tumorii arată, sub un lambou de endometru în transformare deciduală, o zonă întinsă de necroză care iese în cavitatea uterină și care este constituită din substanță fibrinohemoragică în sînul căreia apar vilozități molare pe cale de dispariție progresivă. Nu există trofoblast. Tot peretele muscular este invadat și distrus de vilozități de același tip, cea mai mare parte necroti-

zate, dar există ici-colo cîteva vilozități înconjurate de masă trofoblastică cu citoplasmă eozinofilă și cu nuclei picnotici, care nu dau impresia să aibă, din punct de vedere histologic, o activitate funcțională și aspect de penetrație. De asemenea, toate fasciculele musculare netede sînt întrepătrunse de mici insule trofoblastice, cel mai des picnotice.

— Prelevările făcute de pe fața posterioară arată un miometru normal în porțiunea medie, dar în zona externă se pun în evidență fenomene de edem cu o seroasă îngroșată, infiltrată de invadări hemoragice, de edem fibrinos, însoțindu-se de o reacție peritoneală de tipul pseudochisturilor peritoneale. Nu s-au întîlnit la acest nivel țesut trofoblastic sau vezicule molare, dînd impresia că există aici o perforație a miometrului, care este acompaniată de fenomene de hemoragie cu remaniere secundară. De notat în miometru prezența endometrului.

— La nivelul anexelor:

Trompa dreaptă este normală, cu un epiteliu cu caracter net hiperplazic la nivelul franjurilor.

Ovarul drept arată formațiuni foliculare fără caractere particulare, fără chisturi luteinice. Dimpotrivă, pe toată periferia acestui ovar și mai ales în zona în care epiteliul germinativ formează invaginări în stromă, există largi plăci de decidualizare.

Trompa stîngă este normală. Ovarul stîng are un aspect identic cu un foarte voluminos corp galben funcțional, care corespunde cu adevărat menținerii corpului galben de graviditate.

— Coarnele uterine au fost studiate în cupe multiple. Cornul uterin stîng arată penetrația în regiunea interstițială a unor importante mase de endometru. Cornul drept are un aspect identic, fără nici o imagine de penetrație molară.

În concluzie, aspect de molă destructivă, cu perforația peretelui posterior al uterului, notîndu-se o necrobioză masivă a celei mai mari părți a trofoblastului. De notat existența celulelor trofoblastice între fasciculele miometrului; aceste elemente posedînd încă o oarecare activitate, se mai remarcă decidualizarea periovariană și persistența corpului galben de sarcină.

Cazurile de adenom destruens publicate sînt limitate.

Degenerarea molară hidatiformă în corioadenomul destruens apare într-o proporție de 17%, iar în coriocarcinom de 3% (după C. Revez și G. Isler).

LOCUL CORIOADENOMULUI DESTRUENS ÎN BOALA TROFOBLASTICĂ

S-a reamintit că limitele dintre diversele aspecte ale bolii trofoblastice rămîn destul de neclare în concepția lor anatomoclinică inițială, cît și în aprecierea potențialului lor evolutiv. Ținînd cont de posibilitățile de invadare și de accidentele metastazice, mulți patologi consideră mola invazivă ca un coriocarcinom. Novak și Seah, în 85 de cazuri considerate coriocarcinom, au găsit 15 mole destruens.

Pentru unii autori, corioadenomul destruens apare ca o „degenerare" a molei hidatiforme, după ce au amintit că o sarcină din 2 000 degenerează în molă hidatiformă. Revez și Isler arată că 3 sau maximum 5% din molele hidatiforme degenerează în coriocarcinom și în cca. 16,5% în corioadenom destruens.

Într-o lucrare despre mola hidatiformă și coriocarcinom publicată în 1962 de Bret corioadenomul destruens a fost considerat ca o modalitate evolutivă a molei hidatiforme, insistîndu-se mai ales asupra grelelor probleme de diagnostic care se pun între corioadenomul destruens și coriocarcinom. Este vorba de o modalitate evolutivă datorită caracterelor particulare ale unor mole hidatiforme, în care hipertrofoblastoza există inițial ca potențialitate. Această concepție face să intervină lupta existentă între doi factori cunoscuți: unul activ, ținînd de puterea invazivă a trofoblastului, altul pasiv, datorit diminuării rezistenței materne.

Exagerarea în unele cazuri a potențialului invaziv al trofoblastului face posibilă intervenția unor acțiuni enzimatice. Jirasek și Vojta au studiat pe trei cazuri distribuirea intracelulară a lactohidrogenazei (LHD) și a substanțelor PAS-pozitive (glicogen) în mola hidatiformă, corioadenom destruens și coriocarcinom; Echosad și Echer

arată că sinciţiotrofoblastul este dotat cu o mare activitate LDH şi că aceasta este paralelă cu gradul de invadare trofoblastică.

Din această discuţie reiese că s-a ajuns de acord că mola invazivă rămîne, din punct de vedere histologic, o molă benignă, al cărei caracter esenţial este o activitate proteolitică marcată. Constatarea unui proces invaziv în miometru nu poate, singur, să indice malignitatea, dacă lipsesc caracterele celulare de malignitate.

Autorii indică, pe 50 de cazuri, 7 coriocarcinoame (14%) şi 2 corioadenoame (4%).

Persistenţa unei mole invazive ridică trei probleme: de diagnostic, de caractere anatomopatologice, de atitudine terapeutică.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

Evidenţierea primelor manifestări ale unei sarcini molare în evoluţie, după ce uterul a fost evacuat, se face, după unii autori, începînd după 6 luni. Semnul cel mai obişnuit, fără nici un dubiu, este hemoragia: metroragii mai mult sau mai puţin abundente, mai mult sau mai puţin persistente, putînd să se întrerupă temporar, pentru a reîncepe după scurt timp. Paralel, uterul rămîne puţin mărit, moale, cu un col de cele mai multe ori scurt şi întredeschis. Existenţa chisturilor luteinice nu pare să aibă semnificaţie de orientare spre o molă invazivă. Dacă facem abstracţie de consecinţele posibile ale pierderii de sînge, starea generală rămîne bună. Nici una din aceste constatări nu ne permite să evocăm mola invazivă, orientîndu-se spre o evoluţie normală sau spre degenerescenţă coriocarcinomatoasă.

Este necesar să facem o analiză riguroasă a celorlalte elemente de diagnostic.

Caracterele histologice iniţiale sînt, în general, cele ale molei hidatiforme şi sînt importante deoarece reflectă potenţialul trofoblastic. Clasificarea propusă de Hertig şi Sheldon în 1947 serveşte aproape tuturor anatomopatologilor şi a adus în acest domeniu o concepţie clară a problemei, bazîndu-se pe caracterele proprii ale trofoblastului.

Prolanul rămîne ridicat sau crește după ce a scăzut. Atît în mola invazivă, cît și în coriocarcinom, titrul de gonadotrofine nu permite să se facă diferență între cele două boli. Se pare totuși că în cazul molei invazive cantitatea de gonadotrofine este cuprinsă în limite mai ridicate decît în cazul coriocarcinomului. Într-o observație raportată în 1962, cifrele se ridicau la 25 000 U., în timp ce acum sînt de 12 000 U. (1972). Trebuie văzute caracterele date de hipertrofoblastoză, boală funcțională, iar în coriocarcinom consecințele anarhiei celulare.

Citologia nu pare să aibă un rol convingător în acest dificil diagnostic: valoarea ei este de orientare.

Histerografia poate arăta eventual o imagine lacunară, în care nici un detaliu particular nu permite să recunoaștem natura.

Dozajul histaminelor plasmatice practicat de Nijstrom (1964) arată o creștere în mola invazivă și un stadiu normal în coriocarcinom.

Existența metastazelor, mai ales a celor pulmonare, nu este caracteristică nici pentru o boală, nici pentru alta. Șansa de a găsi o metastază pulmonară crește incontestabil cu creșterea potențialului proteolitic local al trofoblastului. Se știe că sînt destul de frecvente emboliile trofoblastice în timpul sarcinii normale, datorită eroziunii vaselor materne de către unele vilozități.

Acest proces rămîne în general mut din punct de vedere funcțional, dar este întîlnit frecvent în cursul molei invazive, provenind din țesut trofoblastic benign, după cum arată prelevările bioptice făcute de unii autori și ele sînt tăcute din punct de vedere funcțional. Ele au un caracter esențial, dispărînd foarte repede în caz de histerectomie rapidă. Această dispariție a metastazelor pulmonare face să intervină problema diminuării considerabile a masei trofoblastice, permițînd apărării antitrofoblastice materne să-și joace rolul său adevărat.

Invers, metastazele coriocarcinomatoase sînt constituite din țesut neoplazic și nu dispar după o eventuală histerectomie: este una din acțiunile fundamentale ale chimioterapiei.

Criteriile de diferențiere între mola invazivă și coriocarcinom sînt anatomopatologice. Revez și Isler amintesc: „prezența vilozităților la examenul histologic al țesutului trofoblastic invaziv sau metastazic exclude diagnosticul de coriocarcinom și absența vilozităților exclude un corioadenom destruens". Novak și Hertz au unele rezerve asupra acestui fel de a vedea; ceea ce pare cert este că prezența vilozităților perfect recunoscute este împotriva diagnosticului de coriocarcinom. Este evident că nodulii care au pătruns în miometru sînt inaccesibili, de obicei, prin prelevări intrauterine; de asemenea, celioscopia aduce doar un modest aport atunci cînd procesul invaziv nu a atins seroasa. Astfel, constatarea anatomopatologică este subordonată piesei operatorii de histerectomie.

Greutatea vine atunci cînd este vorba de o femeie tînără, uneori fără copii, la care e de dorit să se mențină uterul.

Pe de altă parte, actul chirurgical nu este totdeauna obligatoriu în mola invazivă, devenind regulă terapeutică în coriocarcinom, datorită rezultatelor foarte bune obținute cu chimioterapice.

Macroscopic. În cele două cazuri, nodulii tumorali sînt asemănători; ei se înfundă mai mult sau mai puțin în miometru, formînd un adevărat crater acoperit de resturi necrotice și de fibrină.

Într-un ultim stadiu de invazie, procesul poate atinge seroasa și s-o erodeze, deschizînd calea spre posibile hemoragii intraperitoneale, iar în caz de localizare anterioară joasă, în veziculă.

Examenul histologic permite punerea diagnosticului. În cazul corioadenomului destruens arată o tumoare în care vilozitățile sînt perfect recunoscute, cu un trofoblast mai mult sau mai puțin important, în funcție de regiune, acesta putînd pierde prin necrobioză secundară o bună parte din activitatea funcțională, mai ales posibilitățile invazive inițiale.

Incertitudinea diagnosticului și consecințele lui terapeutice sînt astfel tributare unui examen histologic și deci piesei operatorii.

Toate discuţiile terapeutice se situează între două întrebări: este vorba de un corioadenom destruens sau de un coriocarcinom?

Dacă este un corioadenom destruens, va trebui sau nu va trebui operat?

DISCUTAREA ATITUDINII TERAPEUTICE

Această noţiune va fi un element important în favoarea deciziei chirurgicale.

În caz de molă invazivă, un alt element care poate orienta spre rezolvarea chirurgicală este procesul invaziv al miometrului, uneori foarte important, cu ruperea seroasei şi hemoragie.

Celioscopia poate aduce în acest domeniu o contribuţie importantă. Astfel, în cazuri în care prolanul este mai mare de 10 000 U.I. şi răspunsul este insuficient la chimioterapia făcută într-un prim timp sistematic, cu persistenţa metroragiilor abundente, iar celioscopia evidenţiază soluţii de continuitate pe peretele uterin. Aceste argumente duc spre atitudinea chirurgicală, indiferent de vîrsta şi dorinţa pacientei.

Modalităţile de intervenţie chirurgicală sînt discutabile. Unii chirurgi au practicat o rezecţie parţială a uterului la nivelul zonei invadate; această atitudine, care permite să se conserve fertilitatea ulterioară, este admisă de unii autori.

Analizînd cu grijă indicaţiile histerectomiei, conduita chirurgicală este cea de elecţie.

Oricare ar fi atitudinea terapeutică adoptată, trebuie reamintit că o urmărire atentă a evoluţiei gonadotrofinelor timp de cîteva luni este absolut necesară, ca şi prevenirea unei noi sarcini pe o perioadă de un an şi mai bine pînă la doi ani.

5.3. FORME CLINICE ÎN CORIOEPITELIOM

Tabloul clinic se determină prin localizarea, extinderea şi viteza de creştere a tumorii şi a metastazelor sale şi este foarte variat. În formele maligne se produce o înrău-

tățire masivă a stării generale, precum și anemie. Coriopiteliomul uterin se face observat cel mai des prin hemoragii cărora le pot premerge tulburările premenstruale. Uterul este găsit aproape întotdeauna mărit, moale și deformat. Foarte tipice sînt metastazele vaginale roșu-albastru, care necesită diagnosticul diferențial cu dilatația varicoasă sau cu focare de endometrioză.

Lauisson și Alan descriu observații în care primul simptom a fost cel pulmonar și care a anunțat un cancer uterin gestațional.

Mult mai interesante sînt formele relevate de complicații. Unele, aparținînd sferei genitale, sînt hemoragiile intraperitonale, uneori fudroaiante și perforațiile uterine generatoare sau nu de hemoragie. Shemla și Fourquet descriu asemenea cazuri, precum și torsiuni de chisturi luteinice ale ovarului. De aceea este indicat ca postoperator sau postchimioterapic să se efectueze regulat examene biologice. Data apariției lor este de obicei precoce, atît de precoce încît ele apar o dată cu diagnosticul de degenerescență malignă. Alteori apar tardiv, după luni sau ani. Trofoblaștii au proprietatea de a invada vasele și de a fi transportați în plămîn în timpul sarcinii normale sau molare. Embolia molară cu trofoblaști în timpul sarcinii a fost descrisă prima dată de Schmorl, în 1893, descrierea bazîndu-se pe examenul pulmonar a 17 bolnave eclamptice și a 4 bolnave neeclamptice.

În 1964, pe o serie de 158 de femei gravide care au decedat din cauze variate, s-au găsit celule trofoblastice în plămîn în 80% din cazuri. Recent, Ottward și Park au avut ocazia să studieze secțiuni histologice de la 220 de femei gravide, parturiente și lăuze. Acest studiu arată incidența emboliei trofoblastice la acest grup, factorii care o pot produce, precum și efectele acestor embolii de plămîn. În acest studiu, emboliile trofoblastice sînt găsite în 96 din 220 de cazuri, adică 43,6%. Bardowill și Toy au raportat în 1959 o cifră care se apropie de acest procentaj: 52,3% (pe 57 din 109 cazuri). După Atwood și Park, cauza principală a emboliilor trofoblastice ar fi, în ordine „fiziologică", în cursul sarcinii și al travaliului normal: contracția uterină normală și migrarea trofoblastică în travaliul prelungit, manevrele endouterine sau

contracțiile uterine excesive din cursul crizei convulsive de eclampsie. Migrația trofoblastică în cursul molei hidatiforme este totdeauna importantă, datorită atașamentului trofoblaștilor la vilozitate. Caracterul acestei migrări trofoblastice, în molă, ca și în corioepiteliom, este imprevizibilitatea. Activitatea biologică a tuturor acestor embolii este dificil dacă nu chiar imposibil de prevăzut. În general, unele metastaze se pot diagnostica ușor, fie prin expresia clinică sau funcțională, foarte evocatoare, ca cele vaginale, fie ușor decelabile prin examene complementare, ca cele pulmonare. Altele, dimpotrivă, au un diagnostic foarte dificil și sînt descoperite preagonic sau la necropsie. Au fost cazuri în care radiografia cerebrală nu a indicat nimic chiar înainte cu cîteva zile de accidentul hemoragic cerebral. Metastazele unice sînt rare, cel mai des fiind vorba de metastaze multiple. O supraveghere biologică se impune, deoarece metastazele se anunță biologic înainte de a apărea clinic. Migrațiile trofoblastice se pot clasa, urmînd un sistem bazat pe considerente clinicopatologice, în două categorii: a) migrații de elemente celulare izolate sau în grup și b) migrații de mari țesuturi neorganizate sau de structuri bine diferențiate.

În prima categorie, embolia poate fi sincițială sau citotrofoblastică și poate varia larg ca număr cu cîteva excepții, țesutul migrat observat la nivelul plămînului constînd mai ales din fragmente sincițiale ale vilozităților. În cea de a doua categorie întîlnim, în migrare, mari mase de țesut cu structură diferențiată sau organizată; embolizarea cu vezicule molare întregi nu este rară. În general, aceste embolizări determină un sindrom clinic lent în dezvoltarea sa.

El nu dă necroze sau hemoragii și plămînul are transparență normală. Excepțional, ele pot aduce moartea subită datorită unei reacții vasomotorii de tipul întîlnit în embolizările masive pulmonare postoperatorii.

Într-o sarcină normală, destinul trofoblaștilor ajunși în plămîn pare inevitabil: autoliza, ei nesupraviețuind decît cîteva zile. În marea majoritate a cazurilor, bolnavele al căror examen pulmonar relevă prezența de trofoblaști sînt acelea care mor în timpul travaliului sau în prima săptămînă după naștere. Aceste examene descoperă de

cele mai multe ori fragmente de sinciţiu în toate cazurile de distrucţii, mergînd de la grupe încă intacte pînă la diverse grade de fragmentare şi liză. De obicei, nu se observă nici o reacţie inflamatorie şi metastaza este recunoscută clinic numai graţie simptomelor de obstrucţie vasculară la nivelul plămînului. În unele cazuri raportate de Atwood şi Park s-au putut găsi embolii morfologice intacte în capilarele pulmonare pînă în a 10-a zi *post partum* şi totodată nu se găsea în plămîn nici o celulă trofoblastică după 15 zile de la naştere. Într-o sarcină molară sau un corioepiteliom, destinul trofoblaştilor migraţi la plămîni este diferit. Involuţia embolizărilor trofoblastice se datoreşte strangulărilor directe ale masei trofoblastice, debutînd printr-o încapsulare a embolului, care este apoi izolat de circulaţia maternă graţie unei reacţii de fibroză. În majoritatea cazurilor asistăm la degenerescenţa trofoblaştilor după evacuarea molei sau după ablaţia uterului, focarul originar de plecare al acestor trofoblaşti. Doar într-un anumit număr de cazuri, trofoblaştii metastazaţi, izolaţi şi încapsulaţi în plămîn pot să nu degenereze în urma unui defect al organismului matern, care nu a dezvoltat mecanismele de apărare obişnuite contra lor. Astfel, ei pot sta latenţi o anumită perioadă, pentru a se trezi şi a-şi relua caracterele de agresivitate şi invazie printr-o proliferare. Astfel, vorbind de metastaze pulmonare tardive, nu este vorba decît de o deşteptare a trofoblaştilor deportaţi, încapsulaţi şi care au rămas inactivi, perioada de latenţă fiind în general de scurtă durată. Cu toate acestea Hertig notează că, de obicei, metastazele corioepitelimatoase se manifestă într-un an, existînd şi cazuri rare în care perioada de latenţă poate să depăşească chiar 9 ani.

Snodvorsc şi Pratt au raportat un caz de metastază pulmonară la o molă care a fost evacuată cu 8 ani în urmă. În acelaşi timp, dacă perioada de latenţă este lungă, problema unei tumori keratomatoase trebuie să fie prezentă. Vitse şi Hoag Minh raportează 5 cazuri de metastaze tardive ale molei hidatiforme şi ale corioepiteliomului survenite după histerectomie. Important de reţinut la toate bolnavele că radiografia pulmonară făcută înaintea intervenţiei arăta o transparenţă normală. După o peri-

oadă de latență, care a variat de la 3 luni la 4 ani, am observat apariția metastazelor pulmonare tardive. D. de Salvia și Marsiletti susțin că în tumorile trofoblastice metastazele pulmonare, datorită angiotrofismului lor marcat, se dezvoltă mai ales pe teritoriul de distribuire al arterei pulmonare. De aceea, în depistarea lor, ca și în tratament, este indicată angiografia arterei pulmonare.

În general, propagarea tumorilor se face pe cale sanguină și nu pe cale limfatică, după cum au crezut unii autori, ca Bret și Magendie. Novak admite calea limfatică pentru unele metastaze ale vaginului. Localizarea metastazelor corioepiteliomului este extrem de diversă. Ele pot fi găsite în plămîn, ficat, splină, la nivelul vaginului, al creierului, al rinichiului, al meatului uterin. Novak dă următorul procentaj, după documentele din „Mathieu": plămîn 41, vagin 12, creier 11, ficat 7, rinichi 5, pelvis 5, vezică 3. El mai notează atingerea rară a splinei, a ligamentului larg, a ovarului. Nu a întîlnit decît un caz de metastază în suprarenală, stomac, mandibulă, retroperitoneal sau la nivelul meatului uretral. În ceea ce privește coriocarcinomul cu localizare tubară, în aparență primitiv, este vorba de o metastază, de obicei tardivă, după un accident molar — naștere, avort —, în care examenul uterului nu relevă leziuni. Aceste forme au dat loc, din 1950, la numeroase comentarii, Acosta-Sison raportînd 3 cazuri și Cunningham și Tawrts un caz. Patterson are o observație deosebită: o femeie tînără, prezentînd în urmă cu 3 ani o molă riguros urmărită, a făcut o metastază vertebrală al cărei diagnostic a fost confirmat de Novak și a fost tratată cu raze X. Rămînînd gravidă după 2 ani, a dus sarcina la termen. Metastazele pot să preceadă eliminarea completă a coriocarcinomului uterin. Aceasta pare dificil de admis. Evoluția metastazelor este surprinzătoare. Sînt cazuri de regresie a lor în afara oricărui tratament (foarte obișnuit mai ales în metastazele pulmonare). Park (1950) a găsit 6 cazuri. Novak admite existența lor. Poate că aceste fenomene sînt legate de deșteptarea unor procese de apărare necunoscute ale organismului, prin insuficiența sau absența unei substanțe litice, a unei morți celulare, prin dispariția aportului sanguin (Chun).

5.3.1. FORME CLINICE DE CORIOEPITELIOM ÎN FUNCȚIE DE ETIOLOGIE

CORIOEPITELIOM DUPĂ GOLIREA CAVITĂȚII UTERINE

— Corioepiteliom secundar unui avort. Autorii au părerile împărțite în ceea ce privește existența unui corioepiteliom spontan, după avort banal, în urma unui avort molar sau în antecedente molare. Majoritatea autorilor, însă, sînt de părere că fără examenul histologic al produsului de expulzie sau fără cunoașterea antecedentelor nu poate fi vorba de un corioepiteliom spontan. În cazul în care natura avortului molar nu a fost recunoscută este vina examenelor inadecvate.

— **Forma clinică apărută după naștere.** Aceste forme sînt mult mai rare, iar diagnosticul este delicat, prognosticul fiind grav. Va trebui să se facă sistematic un examen histologic al tuturor placentelor rezultate din nașteri premature. Este vorba de o sarcină embrionată molară cu naștere prematură și hipertensiune arterială. Trebuie recunoscut că repetarea metroragiilor ne arată uneori un dozaj ridicat de hormoni gonadotropi corionici. Într-un caz, la trei săptămîni după sarcină exista o metastază vaginală. Bret și Asison au găsit metastaze care au relevat existența unui corioepiteliom și raportează, în 1951, două cazuri.

Mult mai deosebite sînt alte aspecte: cazul menționat de Fottiah pe un ou mort de 6 luni, mărimea sarcinii nepărînd să depășească două luni. Survenind o perforație uterină în cursul chiuretajului, s-a practicat o histerectomie subtotală și cu toată reanimarea, bolnava moare. La examenul histologic se găsește coriocarcinom.

Se descrie *un corioepiteliom concomitent cu gestația.* Se relevă două cazuri în literatură, în 1950. Primul este al lui Crist, în cursul căruia coexistă o tumoare coriocarcinomatoasă a trompei, cu o sarcină intrauterină, complicație relevată de o hemoragie intraperitoneală. A doua, raportată de Louisson și Allan, diagnosticul fiind pus patru săptămîni după externare, cu ocazia unor metastaze pulmonare și vaginale. Imaginea de metastază pulmonară a fost descoperită pe un clișeu radiologic cu trei săptămîni înainte de naștere, dar nu a fost raportată cauzei exacte. Evoluția a fost rapid fatală. River și Chastksse, în

1953, raportează două cazuri observate de Tesauro și Macroe, care ne fac să credem că corioepiteliomul își capătă potențialitatea malignă de la fecundație și nu numai după avort sau sarcină, ceea ce face ca tratamentul să fie totdeauna prea tardiv.

Mai deosebit este însă cazul citat de Buckell și Owen, fiind vorba de un coriocarcinom la mamă și copil (la un nou-născut de șapte săptămîni, purtător al unei voluminoase tumori abdominale). Două săptămîni mai tîrziu, cu ocazia unei metroragii la mamă, se practică un chiuretaj biopsic și se procedează la un examen, care indică un aspect tipic de coriocarcinom confirmat pe piesa de histerectomie totală.

În funcție de sediul primitiv, coriocarcinomul colului este rar și se manifestă de obicei ca placenta praevia. Brindeau și Hinglais amintesc observațiile lui d'Ambre și Ciorpiose, descriind tumoarea ca un polip sau ca o tumoare voluminoasă burjonantă, exocervicală, capabilă să invadeze organele vecine.

6. METASTAZE

6.1. ASPECTELE CLINICE ALE METASTAZELOR

6.1.1. METASTAZELE PULMONARE

Par a fi cele mai frecvente, manifestarea clinică fiind variabilă.

— Uneori există semne clinice: dispnee, punct costal dureros, raluri subcrepitante, uneori mici hemoragii.

— Cel mai des, cînd metastazele sînt clinic latente, sînt decelabile prin radiografii pulmonare sistematice şi succesive, această practică trebuind generalizată.

Imaginea obişnuită, tipică este aceea de balon: opacităţi multiple, destul de dense, rotunjite, omogene, repartizate inegal în cele două cîmpuri pulmonare. Trebuie să ştim să le depistăm cînd sînt mai mici, mai discrete, apărînd ca mici nodozităţi, puţin contrastante, ascunse de opacitatea cardiacă, de hil sau schelet.

— Mult mai rar, metastaza este unică. Se prezintă ca o opacitate densă, rotunjită, cu contur net, al cărei diagnostic devine delicat în absenţa noţiunii de avort molar (Le Brigand şi Varangot au prezentat numeroase observaţii de acest tip).



Fig. 23. Metastază pulmonară.
Imagine din colecţia spitalului clinic Polizu.

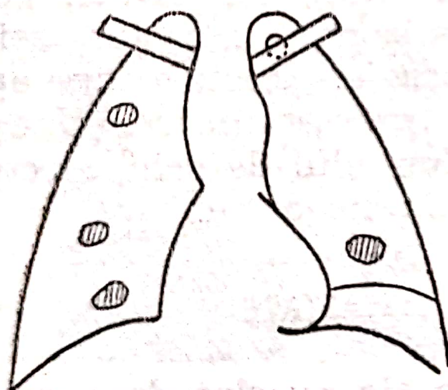


Fig. 24. Metastaze pulmonare de corioepiteliom. (după Garrey/Govan şi colab., *Obstetrics illustrated*, 1970).

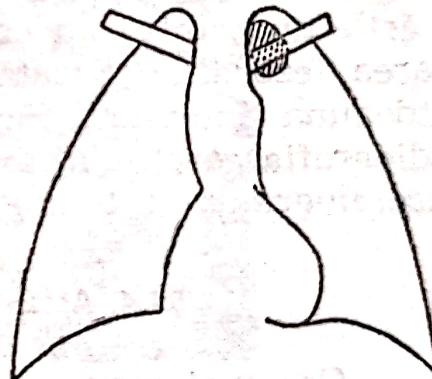


Fig. 25. Metastază de corioepiteliom; nodul pulmonar unic. (după Garrey/Govan şi colab., *Obstetrics illustrated*, 1970).

6.1.2. METASTAZELE VAGINALE SAU VULVOVAGINALE

Sînt aproape la fel de frecvente. Diagnosticul este relativ uşor, pentru că se văd. Ele au aspectul unei mase cu volumul unei cireşe sau al unui bob de mazăre, de culoare violacee, elastică, localizată fie la nivelul vaginului, pe

peretele anterior, posterior sau lateral, fie la nivelul meatului urinar. Conținutul este de obicei foarte hemoragic; puncția furnizează celule corioepiteliomatoase. Unii au încercat exereza lor limitată.

6.1.3. METASTAZELE NEUROLOGICE

Par să nu fie rare, fiind una din cauzele letalității, asemenea cazuri fiind descrise de Asison și Millard. David și Hinglais raportează un caz de localizare cerebrală survenit la doi ani și jumătate după un avort molar. O metastază cerebrală, pentru a da semne clinice mari, nu este nevoie să fie mare. Faptul că este mică explică titrul scăzut de prolan. Metastazele cerebrale pot realiza tablouri clinice diverse, ca epilepsie, afazie, parastezie, paralizie, pierderi de cunoștință, amauroză (Smallbrook). Trebuie să ne dea de gîndit chiar și o ușoară cefalee, un oarecare grad de obnubilare, o oboseală inexplicabilă. De mare folos în depistarea lor pot fi două examene: al fundului de ochi, atunci cînd indică semne de stază, și electroencefalograma, cînd decelează un focar electric anormal. Verificările anatomice au constatat talia mică a metastazei și marea dezordine cauzată de hemoragie. Aceste semne apar totdeauna inopinat, fără semne premergătoare. Uneori, radiografia cerebrală, examenul fundului de ochi, electroencefalograma și tomografia rămîn negative.

6.1.4. ALTE TIPURI DE METASTAZE

— Cea mai mare parte dintre ele nu sînt descoperite decît la necropsie, cum este cazul *metastazelor splenice și renale* și care, chiar importante fiind, nu dau nici un semn urinar și, în particular, nici hematurie. Smallbrook a semnalat posibilitatea existenței metastazei în colul uterin, acesta fiind un argument pentru histerectomia totală.

— *Metastazele hepatice,* dimpotrivă, pot avea o traducere clinică, deoarece pot da la palpare senzația de noduli caracteristici în formă de castane, noduli care sînt mai puțin mari și mai puțin dureroși decît nodulii cancerului de ficat.

Prezența lor este un semn de rău prognostic, aceste metastaze hepatice putîndu-se rupe și dînd un sindrom grav de hemoragie internă.

— Aproape toate celelalte organe pot fi atinse de metastaze: intestinul subțire, peretele abdominal, gingiile,

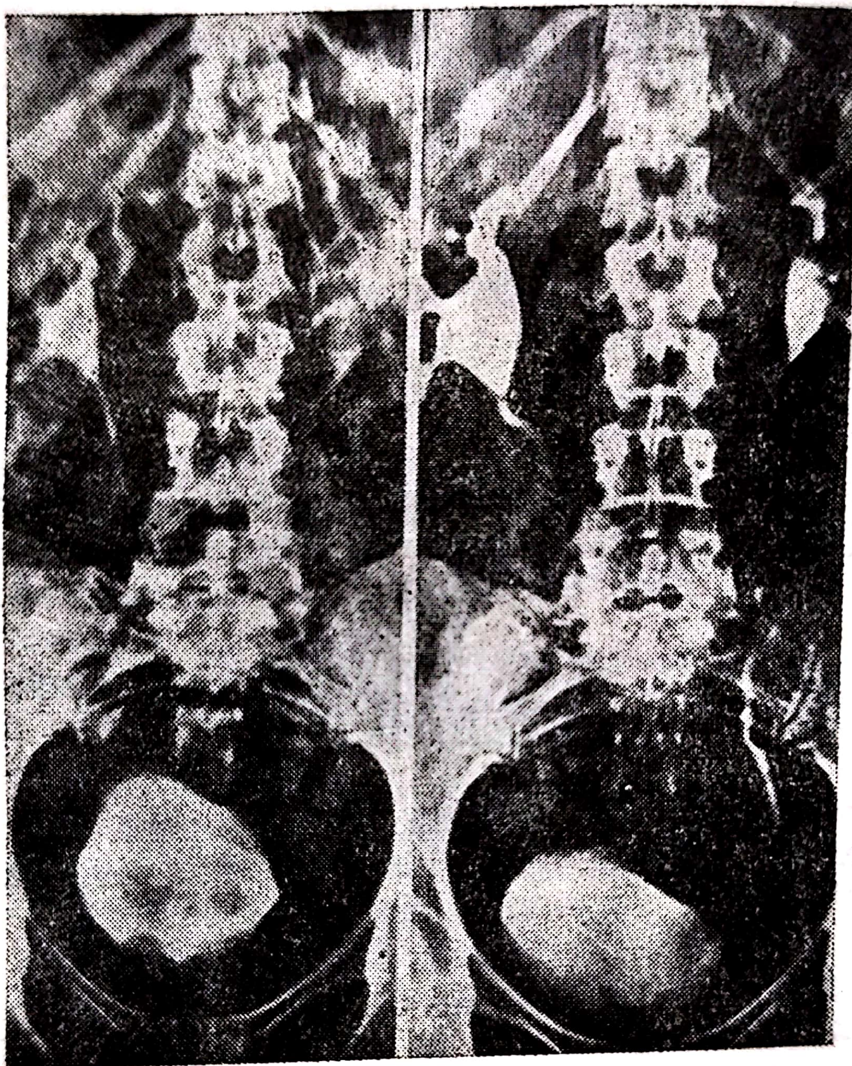


Fig. 26. Pielografia descendentă demonstrează excluderea funcțională a rinichiului stîng (fig. I).
După chimioterapie se observă reluarea funcțională a rinichiului stîng (fig. II).
(după George R. Leopold, *Radiology*, 1971, *98*.

coastele, vertebrele (Patterson), sistemul limfatic (Garneer), inima (Ledru). Autorii români descriu cazul unei bolnave în vîrstă de 51 de ani cu un corioepiteliom care s-a manifestat clinic sub forma de peritonită generalizată. Se face remarcată apariția lui după 25 de ani de la ultima gestație, cu absența metastazelor și a hemoragiei externe (C. Dumitrescu și colab.).

7. TERAPIA MOLEI ȘI CORIOEPITELIOMULUI

După stabilirea diagnosticului trebuie efectuată evacuarea (fără a aștepta evacuarea spontană), care se poate face pe două căi: chirurgical și cu ajutorul curentului electric.

CHIRURGICAL

— *Pe cale înaltă.* Această cale, propusă mai ales de anglosaxoni, permite, prin histerectomie, evacuarea sub controlul vizual, suprimînd riscul de perforație. Această cale nu poate fi sistematică, Bret considerînd-o utilă și cu indicații absolute doar în anumite cazuri: la femeia în vîrstă, la o multipară sau în asocierea altor leziuni (fibrom uterin, în cazul hemoragiilor grave cu colaps, col închis rigid). Astfel, sînt histerotomiile descrise de Banssillon, Labry, Rochet și Noel. Cartoux a realizat la Saigon o atare intervenție de 62 de ori, pe 425 de mole, dar subliniază dificultățile legate de teren și de condițiile sociale. Aceeași problemă se pune în cazul toxicozelor grave. Calea joasă este cea utilizată de obicei.

— *Pe cale vaginală.* Evacuarea trebuie pregătită prin dilatație, dacă aceasta nu există. Pentru a obține o dilatație suficientă, Garmier și Bret preferă laminaria sub antibiotice. Această evacuare trebuie făcută după constatarea grupului sanguin, pentru a putea face de urgență trans-

fuzia, revizia fiind de cele mai multe ori foarte hemoragică.

Modul de efectuare a evacuării.

Vechii autori, de teama coriocarcinomului, preferă chiuretajul, în așa fel efectuat încît să nu rămînă porțiune a cavității uterine neatinsă.

Alții, dimpotrivă, de teama perforării, au luat obiceiul sistematic al chiuretajului digital. Între aceste două atitudini opuse există o cale mai eclectică, un chiuretaj digital completat de un chiuretaj al cavității cu o chiuretă groasă Mousse sub perfuzie de ocitocice posthipofizare sau methergin.

După golirea cavității uterine, unii autori propun întrebuințarea sistematică a unui frenator hipofizar ca paraoxyprpriohenen H 365, care se pare că este totuși puțin generalizată.

Mai trebuie avute în vedere:

a) cercetarea sistematică a resturilor anatomopatologice, aceasta putînd clasa forma existentă în diverse varietăți cu prognostic variabil;

b) conduita de urmat în boala abortivă indică cercetarea sistematică histologică a tuturor produselor de avort spontan;

c) aceeași problemă se pune după naștere, dacă sînt antecedente de molă și dacă examenul macroscopic arată un aspect puțin anormal.

În caz de evoluție defavorabilă (hemoragii persistente, uter cu involuție deformabilă sau titru crescut de prolan, fără să coboare tranșant la tratamentul chimioterapic) se intervine chirurgical.

Este important de urmărit curba de eliminare a hormonilor gonadotropi corionici. Dacă aceasta se menține ridicată, fără a scădea, ne putem gîndi la un reziduu molar după un chiuretaj, prolanul trebuind să revină la normal.

Sau, dacă prolanul scade tranzitoriu și apoi se ridică, diagnosticul de coriocarcinom este aproape sigur. Se face chiuretaj biopsic și, în cazul în care este pozitiv, decizia operatorie nu trebuie să întîrzie. În stadiul actual, ținînd cont de prolanurie și de curba lui de eliminare, precum și de chiuretajul biopsic, se poate permite o distincție care

ar orienta indicațiile operatorii într-un capitol comun: *evoluții maligne*.

Bene și Petit precizează indicațiile opartorii în mola hidatiformă simplă, astfel:

histerectomia în funcție de multiparitate, existența chisturilor mari ale ovarului, stare generală proastă și o inadecvată supraveghere după externare;

— persistența la o multipară a activității coriale și reacții hormonale pozitive (fără creșterea testelor un timp mai lung sau mai scurt după eliminarea molei, rămînînd în platou);

molă histologic suspectă la o multipară.

— Histerotomie în cazul unei hemoragii grave, la care, în funcție de starea colului, evacuarea va fi dificilă, dilatația făcîndu-se greu. Preventiv, în cazul unei mole mari, care ar putea da naștere unei hemoragii grave în cursul evacuării.

— Ovarectomie — complementară — în prezența chisturilor luteinice, după vîrsta de 40 de ani. Problema rămîne totuși discutabilă (Roman).

Aspirația uterină a fost folosită la paciente însărcinate, cu avorturi incomplete, sarcini molare sau pentru efectuarea avortului terapeutic. Nu a existat nici o complicație care să fie atribuită aspirației uterine.

Aspirația uterului gravid în vederea efectuării avortului a fost descrisă prima oară de Bykov în 1927. Nu a existat totuși nici un interes real pentru acest procedeu pînă la rapoartele lui Takebayashi și Kikuchi, în 1964, și Tsai și colab. în 1958, urmate de acelea ale lui Cherniak și Chalupa, în 1963 și 1964. De atunci s-au raportat serii impresionante și mari de cazuri în Europa, care indică faptul că aspirația uterină este o metodă simplă, sigură și eficientă pentru evacuarea uterului în primul trimestru. Au fost exprimate unele păreri în ceea ce privește siguranța aspirației uterine la pacientele infectate.

Crosby B. Eaton, în 1969, indică următorul procedeu în întreruperea terapeutică a sarcinii, făcut fie cu anestezie generală, fie cu blocaj paracervical. Canalul cervical este dilatat în mod obișnuit, dilatîndu-se 1 mm de diametru al canulei pentru fiecare săptămînă cu care a progresat sarcina, adică 8 săptămîni = 8 mm, 10 săptămîni =

10 mm, pînă la maximum 12 mm. Este util să se dilate canalul cervical cu 1 mm mai mult decît diametrul anticipat al canulei. În cazuri de sarcină molară sau avortare incompletă, unde canalul cervical este dilatat, se alege canula cea mai mare, care se introduce cu ușurință.

După dilatație, canula se introduce în uter pînă ce întîlnește conținutul. Vacuumul începe să desprindă și să aspire imediat conținutul, după care canula este mișcată cu delicatețe ca un piston, pînă cînd se întîlnește fundul uterului. Este important de amintit că *forța vidului*, iar nu mișcarea mecanică a vîrfului canulei este aceea care desprinde și separă produsele de concepție. Pierderea de sînge ar putea fi micșorată și evacuarea ușurată dacă se administrează pacientei 0,2 mg de secară cornută pe cale intravenoasă, atunci cînd a început evacuarea. Conținutul poate fi văzut curgînd în josul canulei într-un curent mai mult sau mai puțin ferm. Ocazional este necesar să se scoată canula din uter pentru a curăța tubul. În final, țesutul încetează să treacă prin tub și se poate vedea numai sînge spumos.

În toate cazurile s-a efectuat chiuretaj după aspirația uterină, ca un procedeu de control.

În ultima vreme, după legiferarea avortului liber în Anglia, ginecologii au început să sublinieze deficiențele aspirației (resturi, infecții, metroragii), opinînd pentru necesitatea chiuretajului după evacuarea prin vaccum.

EVACUAREA CU AJUTORUL CURENTULUI ELECTRIC A SARCINII MOLARE

Richard și Maltman folosesc pentru evacuarea sarcinii molare curentul electric aplicat la nivelul colului prin intermediul a doi electrozi de aur, care sînt conectați la un generator. De obicei, după patru aplicări apar contracții uterine urmate de sîngerare și de evacuarea conținutului molar.

REZULTATE

S-a ajuns la concluzia că aspirația uterină este un mijloc excelent pentru efectuarea întreruperii terapeutice a sarcinilor pînă în cea de a 12-a săptămînă. Timpul

mediu cerut pentru a termina golirea uterului este de 2—3 minute, iar pierderea de sînge este de 100—300 ml.

În 4 cazuri de sarcină molară, aspirația uterină a golit uterul complet. Procedeul evită necesitatea efectuării histerotomiei, indiferent de mărimea uterină (Crosby, Eaton).

În ceea ce privește tratamentul tumorilor trofoblastice maligne, Enciclopedia medicală indică următoarele:

„Deoarece clinic, cantitatea și curba prolanuriei și rezultatele chiuretajului biopsic nu permit distingerea cu certitudine a molei destruens de coriocarcinom, se cere o grupare a acestora sub numele de tumori trofoblastice maligne și se dă următoarea schemă de tratament: chiuretaje succesive imediate, mai ales dacă un singur chiuretaj elimină resturi molare și cantitatea de prolan scăzut tranzitoriu se ridică din nou, chiar dacă chiuretajul este negativ. Trebuie intervenit eficient, tratamentul fiind chirurgical, fizioterapic și medical."

Chirurgical, rezecția parțială a cornului uterin (Snoeck) ca tratament al corioadenomului destruens a fost posibilă. În decursul anilor s-au folosit metode chirurgicale, ca:

Histerectomia subtotală, histerectomia totală cu păstrarea anexelor, histerectomia totală cu anexectomie bilaterală, histerectomia lărgită însoțită de evidare ganglionară.

Histerectomia subtotală este o operație incompletă, posibilitatea apariției metastazelor vaginale sau cervicale impunînd ablația colului și a unei largi colerete vaginale.

Conservarea ovarelor, preconizată de Roman și Piet pentru a obține o înfrînare hipofizară, este un nonsens din punct de vedere oncologic, observația recentă a lui Hreshchyshyn confirmînd mai curînd că este nefastă, metastazele ovariene fiind cele mai frecvente.

Histerectomia lărgită nu are rost în această afecțiune, ale cărei însămînțări metastazice se fac pe cale sanguină.

De aceea, pare indicată histerectomia totală, extirpînd trompele, ovarele și o mare coleretă vaginală.

Participarea ovariană în tabloul molei hidatiforme, pe de o parte, și eventualele metastaze ovariene, descoperite cel mai des la examenul anatomopatologic, pe de altă parte, sînt argumente suficiente pentru a justifica o asemenea atitudine.

Rămîne de discutat locul intervenției lărgite sub cură ganglionară. Bret a practicat o asemenea intervenție real ușurată de starea gravidică. S-au găsit numeroși și mari ganglioni în fosa iliacă, în fosa obturatorie; nici unul nu avea metastaze.

Tratamentul complementar după operație rămîne sursa unor numeroase discuții.

La nivelul micului bazin s-a propus radioterapia, dar acțiunea ei este discutată.

Smallbrook arată diverse observații favorabile în care radioterapia a fost asociată de obicei cu histerectomia. El citează observațiile lui Peightal și Glinglinger, care asociau radioterapia cu estrogeni. Pentru Smallbrook, rezultatele radioterapiei par a fi puțin constante. Numeroase observații publicate arată că radioterapia a fost puțin eficace, avînd drept consecință și castrarea. Bret nu o practică niciodată pe regiunea operatorie, deoarece în evoluția obișnuită nu se înscriu recidivele locale, ci metastazele.

Indicația majoră este prezența metastazelor pulmonare care dispar spectaculos, dar trebuie bine urmărite radiologic, fiind multe metastaze nedecelabile, datorită volumului mic și care sînt de fapt mai importante decît cele aparente. Cobaltoterapia are aceleași indicații.

Terapeutica actuală care vine să frîneze procesele coriocarcinomatoase este foarte numeroasă.

a) Unii autori au pus înainte rolul defavorabil al activității hipofizare și pare logic să se încerce frenarea hipofizei, care poate fi realizată prin:

— paraoxipropriofenon sau H-365 antihipofizar întrebuințat de Perrault, care îi recunoaște un rol major.

Roman și Petit insistă asupra necesității unor doze masive 2—3 g/zi, timp îndelungat. Alți autori, mai numeroși, neagă orice efect fericit al preparatului H-365 (Schockaert și Debyre).

b) Estrogenii au fost utilizați de unii autori în speranța că ar avea o acțiune frenatoare asupra gonadotrofinei corionice secretate de celulele trofoblastice. Wirtz a obținut un rezultat favorabil într-un caz în care a asociat radioterapie, estrogenii fiind administrați în doze masive (3 960 mg în 2—3 luni). Cei mai mulți autori asociază

estrogenii unei alte terapeutici: excizia unei metastaze vaginale, radioterapie, H-365.

c) Testosteronul a fost utilizat de Folke și Holtz, pentru un coriocarcinom incomplet la o femeie de 35 de ani, în asociație cu transfuzii de sînge și raze X. Doza utilizată a fost de 25 mg la 2 zile. Acest tratament a adus o ameliorare sensibilă pentru bolnavă. Pentru Smallbrook, această terapeutică nu pare să ocupe un loc convingător în terapeutica coriocarcinomului.

d) Urmărind literatura din ultimii zece ani, corticoizii par să fi fost puțin utilizați. Bret utilizează intens corticoterapia în doze masive. Rezultatele par demne de interes. Dozele sînt de 200—100 mg, descrescînd apoi timp de două luni.

Terapeutica anticanceroasă cea mai diversă a fost propusă în ultimii 10 ani.

Aceste metode sînt succedate de numeroase alte terapii, fără a insista asupra întrebuințării tiroxinei, fosforului și cobaltului radioactiv. Trebuie totuși să semnalăm unele terapeutici ca transfuziile de sînge de lăuză pentru tentativa de imunizare a bolnavei. Tumorile trofoblastice provenite din țesut fetal conțin pe jumătate celule de gen masculin. Putem gîndi că ele, mărind artificial incompatibilitatea celulară a femeii față de celulele precanceroase, vor obține distrugerea tumorii sau regresia ei. Acestea au fost preconizate în 1958 de Doniach și reluate recent de Mathieu, care a recurs, fie la heterografele de piele, fie la transfuzii de leucocite paterne.

Terapeutica anticanceroasă de mai multe tipuri dă speranțe.

Profesorul Toffler de la Clinica de femei din Innsbruck indică următoarea schemă de tratament:

— Se așteaptă eliminarea spontană a molei, se fac transfuzii de sintocinonă (5 E/500 ml în soluție clorurosodică izotonică, 20—60 picături/minut), pentru inducerea travaliului. Se face dilatația canalului cervical pentru ca la o hemoragie mai puternică să se poată întreprinde golirea cu menajarea uterului. Extirparea uterului se evită astăzi de cele mai multe ori. Autorii care recomandă extirparea uterului la o etate mai avansată (Acosta-Sison la 40 de ani) argumentează aceasta cu peri-

colul degenerării maligne, deoarece, de cele mai multe ori, trecerea în coriocarcinom este mai frecventă o dată cu înaintarea în vîrstă. Pacientele care au avut o molă hidatiformă sînt urmărite apoi riguros. Pericolul degenerării maligne este, de asemenea, hotărîtor pentru îngrijirea pacientelor după sarcini molare. După diferite rapoarte din practică, mola hidatiformă trece în 2—17% din cazuri în corioepiteliom, existînd deosebiri geografice cu privire la tendința spre degenerare malignă. Unii autori recomandă extirparea uterului atunci cînd dozajul de hormoni gonadotropi corionici este încă pozitiv, timp de 4 săptămîni după golire și chiar dacă la un nou chiuretaj nu se mai găsesc resturi molare (Schiffer, 1960). Bagshawe (1967) se decide, în cazul testului pozitiv de hormoni gonadotropi corionici, după 6—9 săptămîni după eliminarea molei, pentru terapie citostatică. Instituirea tratamentului cu citostatice sau extirparea uterului se face după efectuarea unui nou chiuretaj, pentru a înlătura posibilitatea existenței de trofoblaști care pot menține titrul de hormoni gonadotropi ridicat.

Posibilitatea unei sarcini noi se discută:

— cînd eliminarea considerabil coborîtă de hormon gonadotrop corionic arată din nou o creștere continuă și

— cînd testul de hormoni gonadotrop corionic, negativ în mod trecător după mola hidatiformă, devine iarăși pozitiv.

Eastman și Hellman au fost partizanii utilizării stimulării cu ocitocină a miometrului urmată de un chiuretaj ușor la bolnavele tinere și indicație de histerectomie la bolnavele în vîrstă de peste 40 de ani.

Brandes, Grunstein și Peretz au menționat, de asemenea, utilizarea unui chiuretaj cu aspirație.

7.1. CHIMIOTERAPIA

Sînt semnificative succesele terapeutice obținute în ultimul an cu produsele antiblastice și mai ales cu cele antimetabolice, în tumorile trofoblastice chiar cu malignitate crescută. Perfecționarea tehnicilor de diagnostic a dat posibilitatea de a depista tumorile în stadiile inițiale. Nașterea terapeuticii chimice a cancerului trofoblastic poate

fi socotită în preajma anului 1964, dată la care C. P. Rhoadas raportează interesante observații în tratamentul diferitelor afecțiuni maligne. De la această dată, multe mii de substanțe au fost experimentate cu succes în tumorile animale și multe sute sînt studiate pe om. În 1961, Chark totalizează 160 000 de cazuri studiate sub acest aspect, din punct de vedere experimental; cel puțin 125 s-au bucurat de o reală eficacitate. Astăzi, mai mult de 30 de substanțe sînt comercializate și puse la dispoziția clinicienilor.

Cum remarca Griessens, chimioterapia cancerului nu este decît la începutul ei. Schemele tradiționale de diagnostic, tratament și prognoză a molei veziculare de diferite grade și tipuri evolutive ale corioepiteliomului au fost modificate în noua lumină a descoperirilor recente. Astfel, s-au putut reduce considerabil mortalitatea și anumite forme clinice, respectînd totuși funcțiile genitale ale unor paciente, mai ales tinere, care au mai avut ulterior sarcini.

După cum se știe, degenerescența molară, benignă sau malignă, ca și corioepiteliomul sînt mai frecvente la primipare tinere și mai puțin frecvente la multipare și la femeile în vîrstă avansată. În 1963, în formele clinice cu malignitate crescută mortalitatea scăzuse de la 80—100%, cît se înregistrase la începutul aplicării chimioterapiei, la 30—60% (Tow, 1964) după aplicarea acestui tratament.

Ulterior, datele statistice referitoare la corioepiteliom, cu sau fără metastaze, tratate cu terapie medicală singură sau în asociație cu cea chirurgicală au demonstrat o reducere a mortalității globale pînă la 24% (Vechietti, 1965).

Astfel, tratamentul medical instaurat oportun, tempestiv după Hertz, 1961, Vechietti, 1965, Bagshawe, 1965 ș.a. pune în discuție indicațiile chirurgiei mutilante, care pînă acum cîtva timp era o adevărată axiomă în tratamentul corioepiteliomului și în unele cazuri chiar al molei cu evoluție suspectă. Chimioterapia trebuie să fie tempestiv instaurată, urmînd scheme bine definite, în asocieri farmacologice potrivite cu potențialul antiblastic, în cicluri oportune, cu toxicitate controlată, potrivit formei de corioepiteliom sau de profilaxie a molei cu potențial dubios sau chiar malign. În tratamentul tumorilor trofoblastice, mare parte a succesului, uneori spectaculos, apare consecutiv antimetabolicilor acidului folic (ametopterină), a

antimetabolicilor purinici (6-mercaptopurina), antipirimidinici (5-cloracil) şi toxici ai fusului mitotic (vincaleucoblastina) şi unele antibiotice antitumorale (actinomicina D) administrate singure sau asociate între ele. Metastazele tumorilor sînt de obicei mai sensibile la agenţii chimioterapici actuali decît tumorile primitive. Metastazele în organe diferite nu au aceeaşi sensibilitate faţă de agenţii chimioterapici actuali.

Karnovski a sugerat o listă de indicaţii pentru chimioterapie şi a menţionat factorii care trebuie luaţi în consideraţie. El a stabilit trei criterii majore de care trebuie să se ţină seama: determinarea stării bolnavului; principiile de tratament; şi indicaţiile pentru utilizarea medicamentelor anticanceroase.

În ceea ce priveşte determinarea stării bolnavei se va avea în vedere diagnosticul confirmat, extinderea afecţiunii, gradul de disfuncţie specifică organismului, reactivitatea bolnavei faţă de boală şi tratamentul ei. Principiile terapiei au inclus un plan atent, adaptat la starea bolnavei, tratament în doze adecvate, urmărirea toxicităţii şi stării bolii, utilizarea unor măsuri adjuvante, cum ar fi chirurgia, iradiaţiile, antiobioticele şi transfuziile de sînge. Se citează două tipuri de indicaţie pentru utilizarea medicamentelor anticanceroase, şi anume: indicaţiile stabilite clinic şi cele experimentale. Sinkin a divizat efectele medicamentelor şi procedurilor chimioterapice în trei categorii: curative, conservative şi paleative. El consideră methotrexatul şi actinomicina D drept curative la un mare procent de femei cu coriocarcinom. Clorambucilul este curativ la aproximativ 1/3 din carcinoamele ovarului, fiind considerat ca un exemplu de tratament conservativ în care regresia bolii şi prelungirea vieţii pot fi consemnate. Din nefericire, după cum subliniază autorul, majoritatea medicamentelor actualmente disponibile pentru cele mai multe boli neoplazice intră în grupul paleativ. Aceştia sînt agenţi care produc ameliorări clinice fără să aibă efect asupra supravieţuirii.

Cseskisin indică utilizarea chimioterapiei în următoarele situaţii: bolnavi care nu sînt indicaţi pentru iradiere sau chirurgie; pentru toate bolnavele care mai înainte au suferit de coriocarcinom; eradicarea leziunilor care predis-

pun la cancer (cînd circumstanțele clinice sînt potrivnice chirurgiei sau iradierii); pentru boala trofoblastică malignă; în combinație cu iradierea sau ca adjuvant al chirurgiei.

SUBSTANȚELE UTILIZATE

Antifolici. Acidul antifolic este necesar pentru sinteza ciclurilor purinice și pirimidinice, neparticipînd ca atare la procesele metabolice, ci indirect, prin forma lui activă, acidul folinic (citrovorum factor-leucovorin), care reprezintă acidul 5-formin, 5-6-7-8-tetrahidropteroilglutamic. Acțiunea aminopterinei, a ametopterinei și a altor antagoniști ai acidului folic constă tocmai în faptul că inhibă transformarea acidului folic în acid folinic. Fenomenele care au loc consecutiv acestui fapt sînt în general asemănătoare celor cunoscute în carențele alimentare de acid folic, și anume: este inhibată incorporarea carbonului din precursorii simpli, respectiv din format în pozițiile 2 și 8 ale ciclului purinic; de asemenea, este inhibată introducerea grupei metilice din poziția 5 a tiaminei și a carbonului de pe poziția β a moleculei de serină. Este influențat, de asemenea, și metabolismul aminoacizilor, și anume incorporarea α-carbonului glicinei în cistină, acid glutamic și serină. Micșorează activitatea colinoxidazei și conținutul în difosfopiridine din nucleotide (Goldthwait, 1954). În tratamentul corioepiteliomului, dozele de ametopterină pot fi ridicate, respectînd toleranța. În general, se administrează 10—30 mg/zi în cicluri de 5—7 zile, pe cale orală, intramuscular sau intravenos. Tratamentul regional constă din ridicarea sensibilă a dozei zilnice de 30—40 mg (toxicitate clinic minimă, neapreciabilă).

Derivații purinici intervenind la nivelul sintezei adezinneofosfatului, inoxinmonofosfatului, 6-mercaptopurina blochează sinteza adeninei, inhibă acțiunea antifolicilor, fapt pentru care nu este indicată asocierea terapeutică cu aceștia. În asociere cu alți produși este, dimpotrivă, oportun să se mențină doza în limite scăzute. Aceste asociații par mai utile chiar în alte forme tumorale ale aparatului genital feminin (Vechietti).

Actinomicina D — antibiotic cu structura de tip polipeptidic, produs al unor specii de streptomicină — se

poate combina fiziochimic cu substanțe dinucleotide. Blochează sinteza proteică, deci creșterea celulară (Stock, 1966). Se administrează pe cale intravenoasă în doze de 5 mg/zi timp de 5 zile.

Toxici ai fusului mitotic: vincaleucoblastina se administrează intravenos sau intraarterial în doze săptămînale de 0,15 mg/kilocorp, în raport cu toleranța individuală. Toxicitatea este evidentă pe vase, pe mucoase și pe măduvă.

Unii derivați hidrazinici au acțiune antitumorală. Mecanismul de acțiune al metilhidrazinei nu este suficient precizat. Pare radiomimetic. Dozele de întrebuințare clinică, mai mult pe cale orală decît intravenos, cresc progresiv de la 250 mg/zi, pînă la 1 000 mg/zi, în total 6 doze pentru fiecare ciclu de tratament.

SCHEMA DE TRATAMENT A TUMORILOR TROFOBLASTICE PRIMUL CICLU DE TRATAMENT

a) Inițial se administrează 6-mercaptopurina, 4 mg/kilocorp/zi, timp de 3—4 zile.

b) Infuzie lentă endoarterială de 15—20 mg ametopterină pe zi sau 20—30 mg. Ametopterina, o dată pe zi, după administrarea de citovorum-factor 10—15 mg în 24 de ore sau administrare sistematică de 6-mercaptopurină 100—200 mg/zi.

După un interval de două săptămîni se face controlul toxicității, și al cantității de hormoni gonadotropi corionici, acest control evidențiind două posibilități: negativarea testelor imunologice și a tabloului angiografic, caz în care, după o altă săptămînă, se va începe un al doilea ciclu de tratament; sau persistența pozitivă a testelor imunologice și a tabloului angiografic determinat cu ajutorul angiografiei pelvice.

AL DOILEA CICLU DE TRATAMENT

Se repetă eventual tratamentul din primul ciclu cu aceeași durată, cu doze de 40—60 mg de ametopterină pe zi, 4—5 zile; 100—200 mg/zi de 6-mercaptopurină sau se procedează la o chimioterapie sistematică cu 15—20 mg ametopterină pe zi, 6—7 zile. După un interval de 3 săp-

tămîni și după ce toxicitatea a fost controlată, dacă se șterg total și persistent semnele clinice, se păstrează modalitatea și dozele precedente. În cazul rezistenței la tratament cu ametopterină asociată cu 6-meracptopurină trebuie extinsă asocierea cu vincaleucoblastină 10 mg săptămînal, intravenos sau intraarterial. Metilhidrazida se administrează în doze de 250 mg/zi, pe cale orală, intravenos sau intraarterial. În ceea ce privește asocierea chimioterapică, cele mai potrivite substanțe, printr-o reciprocă potențare farmacologică, sînt: ametopterina și 6-mercaptopurina (Li, 1958—1960, Vechietti, 1966—1967). Ametopterina și vincaleucoblastina (Hertz, 1961, Vechietti, 1967) și apoi ameptopterina și actinomicina D (Li, 1960; Lewiss, 1966).

În caz de rezistență primitivă sau secundară la antifolici este indicată asocierea sau substituirea cu vincaleucoblastina, actinomicina D, mercaptopurina, metilhidrazida. Asociațiile cu antipurinice trebuie să se instituie în cicluri de tratament cu o administrare preventivă de 3—4 zile a 6-mercaptopurinei, creînd astfel premise pentru o efectivă potențializare a antifolicilor.

Pentru tumorile trofoblastice, asocierea de două antimetabolice care scad dozele maxime de administrare sistematică trebuie să se facă încet, adaptîndu-se în cazul respectiv în raport cu toleranța individuală și cu condițiile generale. În tratamentul chimioterapic este de subliniat, printre altele, că în timp ce sensibilitatea elementelor trofoblastice crește (efect terapeutic) cu succedarea ciclului de tratament, cu antifolici, datorită puținelor posibilități de recuperare și adaptare a celulelor tumorale în general, sensibilitatea celulelor sănătoase (efect toxic) se reduce, dimpotrivă, progresiv.

În consecință, dozele trebuie mărite cu succedarea ciclului de tratament, deoarece toxicitatea pentru doze crescute tinde să scadă.

Pe lîngă aceasta, administrarea continuă (picătură cu picătură, lent, prin fleboclizā sau infuzie întreruptă pentru tratamentul endoarterial regional) și uniform distribuită în 24 de ore este necesară pentru a menține în circulație un prag constant de antiblastice (Freeman-Narrod, 1962). Tratamentul se va repeta după remisia toxicității

generale, pînă la ștergerea semnelor clinice, radiologice și de laborator ale bolii. În clinica din Padova s-a elaborat recent o tehnică de cateterism transcutanat, care permite introducerea unui cateter profund în lumenul arterei hipogastrice sau selectiv într-una din ramurile sale, dînd posibilitatea de a iniția o chimioterapie selectivă, împiedicînd o distribuire nedorită a medicamentului, efectuînd, deci o chimioterapie direct pe organul bolnav. Metoda permite executarea de mai multe ori a cateterismului aceluiași vas, cu posibilitatea de a efectua în timp mai multe cicluri de tratament medical.

7.2. TRATAMENTUL RADIOTERAPIC

În ceea ce privește sensibilitatea corioepiteliomului la radiațiile ionizante, există o mare divergență de opinii între autori.

Cert este că radioterapia nu este o metodă eficace, majoritatea autorilor, ca Novak, Akerman, Chan, Bilworth ș.a. negăsind utilitatea radioterapiei. Impresii favorabile despre radioterapie menționează autori ca Beightal, Levi, Haig.

Pe o statistică impresionantă, Bagshawe, ajunge la concluzia că radioterapia este eficace în metastazele cerebrale.

Radioterapia, atît după autorii menționați de literatură, cît și după părerea noastră, nu-și are locul în tratamentul corioepiteliomului, mai ales în formele generalizate, putînd avea o utilitate relativă în tratamentul tumorilor localizate care antrenează o jenă funcțională permanentă.

Clinica condusă de Marsilleti și Bevilaqua anunță un caz de corioepiteliom tratat cu infuzie lentă și continuat cu methotrexat prin artera hipogastrică încanulată bilateral, pe cale femurală, putîndu-se administra doze zilnice ridicate, de 20—30 mg, fără să apară fenomene toxice. În scurt timp de la terminarea ciclului de tratament s-a obținut negativizarea probelor imunologice.

Conduita terapeutică în mola veziculară se poate sintetiza astfel. Datorită dificultăților de a recunoaște o eventuală potențializare malignă a bolii, pare oportun să se

considere orice molă veziculară ca avînd un potențial malign și deci să realizăm totdeauna un tratament farmacologic lipsit de pericol pentru evoluția post molară. Rezultă că pentru cazurile cu evoluție suspectă, în care nu apar hemoragii intense, perforația uterină sau toxemia gravă, indicația chirurgicală este îndepărtată, evitînd astfel exereza, cu urmările ei nefaste asupra aparatului de reproducere feminin.

Tratamentul medicamentos se realizează sistematic, în cazurile de persistență a semnelor clinice și de laborator, după o lună de la expulzia spontană totală sau după înlăturarea instrumentală a molei veziculare. Fiind siguri de existența molei, conduita clasică impune îndepărtarea ei instrumentală pe cale vaginală sau prin laparotomie cu histerotomie (Schumann, 1926; Dellepianne, 1966; Ingiulla, 1967). În caz de persistență a semnelor hormonale după 1—3 luni de la evacuare, indicația clasică era de intervenție radicală. După chiuretajul cavității există toate premisele ca țesutul trofoblastic să persiste pe țesutul uterin superficial sau în miometru. Autorii au obținut o rapidă și însemnată reducere a uterului prin degenerarea și necrobioza țesuturilor trofoblastice și o operativă și spontană expulzie a molei moarte, cu o pierdere minimă de sînge. Chiuretajele de control au demonstrat, după un timp variabil de la expulzie, absența elementelor trofoblastice. S-au întrebuințat infuzia arterială de antifolici prin cateterismul transcutanat al aortei, al arterei hipogastrice sau al arterei uterine. Mola veziculară, expulzată sau evacuată instrumental, necesită un tratament medical cu scop profilactic pentru distrugerea tuturor elementelor trofoblastice care ar putea evolua în uter sau în organe îndepărtate. Tratamentul se face prin cateterismul vaselor hipogastrice.

În corioepiteliom, terapia medicală singură dă rezultate eficiente, mai bune decît asocierea radiochirurgicală. Începută la timp, chimioterapia este un factor de extremă importanță; după 4 luni de la prima manifestare clinică a bolii, rezultatele terapiei medicale sînt nesatisfăcătoare. În schimb instaurarea ei precoce face intervenția chirurgicală mai puțin radicală (Bagshawe și Vechietti, 1968, 1967). Infuzia endoarterială regională cu chimiote-

rapice antiblastice are efect rapid. În cateterismul chirurgical al arterei hipogastrice, Sullivan preferă calea aortei abdominale deasupra bifurcării, folosind tehnica lui Seldinger pentru arteriografia pelvică sau cateterismul transcutanat selectiv al arterei hipogastrice sau al ramurilor sale. Recent, cu ajutorul cateterismului transcutanat al arterei pulmonare sau al ramurilor sale, chimioterapia endoarterială a fost aplicată pentru metastazele pulmonare, executînd un lavaj general și continuu cu antiblastice, și după caz, făcîndu-se o infuzie directă prin cateterismul arterei pulmonare drepte sau stîngi ori cateterismul arterei lobare corespondente. Trebuie să mai reținem faptul că literatura medicală citează cazuri de aparentă vindecare după histerectomie totală cu anexectomie urmată de o cură cu ametopterină, ducînd la negativarea reacțiilor biologice controlate timp de doi ani, la care după 4—5 ani au apărut metastaze pulmonare din insulele trofoblastice care au coexistat latent în plămîni. Perioada de timp de la evacuarea molei hidatiforme pînă la internarea pentru chimioterapie trecînd de 8 luni, mortalitatea crește. La pacientele luate în tratament după 6 luni, proporția mortalității este de 5%, crescînd la 60% la persoanele luate în tratament după 12 luni.

Ma și Jip comunică, pe o serie de 18 paciente cu tumori trofoblastice rezistente la methotrexat, rezultatele instaurării tratamentului cu actinomicină D (Spitalul regal din Hongkong, pe o perioadă de 3 ani): o remisie completă la 10 paciente; celelalte 8 au murit. Răspunsul tumorii la tratament este mai bun la pacientele cu niveluri scăzute de gonadotrofină și nu este afectat dacă se adaugă 6-mercaptopurină la methotrexat. Prognoza este săracă atunci cînd chimioterapia primară a fost folosită timp îndelungat, cînd erau implicate anumite organe sau cînd existau metastaze multiple. Astfel, din 9 paciente la care chimioterapia primară a fost instaurată pe o perioadă de numai 6—12 săptămîni, 7 au prezentat remisie completă, în timp ce din alte 9 paciente cărora chimioterapia li s-a aplicat după o perioadă mai mare de 12 săptămîni, numai la 3 remisia a fost completă. Pacientele cu infiltrația creierului, rinichilor și cu multiple metastaze mor.

Chimioterapia primară trebuie întreruptă cînd nu se observă un răspuns continuu în timpul primelor 6—12 săptămîni. Este necesar să se facă un diagnostic precoce al tumorii rezistente, cu ajutorul dozării gonadotrofinelor.

Actinomicina D este un antibiotic produs de firmele Merck, Sharp şi Dohme sub numele comercial de Liovak Cosmegan. Li, în 1961, descrie primul folosirea ei în tratamentul unui caz de boală trofoblastică cu rezistenţă la methotrexat. La alte 13 cazuri similare tratate de Rosse în 1962, remisiunea a fost de 46%. În Spitalul din Hongkong, pacientele sînt în prealabil investigate pentru a se exclude eventuale leziuni ale măduvei osoase, bolile renale sau cele hepatice. În timpul tratamentului au fost făcute observaţii zilnice asupra gradului efectelor toxice, asupra urinii eliminate, nivelului hemoglobinei, numărului diferenţial al celulelor albe şi numărului plăcuţelor. Cantitatea de hormoni gonadotropi corionici este apreciată săptămînal. În cazul intoxicaţiei medulare, tratamentul este oprit temporar. Dozajul uzual de actinomicină D administrată intravenos este de 0,4—0,5 mg zilnic timp de 5 zile, indiferent de greutatea corporală a pacientei. Tratamentul se face cu mare atenţie, pentru a se evita extravazarea actinomicinei D spre ţesutul cutanat, medicamentul putînd produce necroze. Efectele toxice cedează de obicei complet după 10 zile de la ultima doză a curei anterioare.

Durata tratamentului şi numărul dozelor de actinomicină D administrată variază în funcţie de răspunsul la tratament. S-a considerat că este complet cînd cantitatea gonadotrofinelor urinare a scăzut sub 50 U/24 ore şi nu există altă dovadă a bolii timp de 4 săptămîni consecutiv sau mai mult. Efectele toxice întîlnite cel mai des sînt greaţa şi vărsăturile, care se produc în toate cazurile. La unele paciente apare o stomatită gravă şi se produce o pigmentaţie a feţei. Pigmentaţia, deosebit de pronunţată pe faţă, dispare complet în cca. 6 luni după întreruperea tratamentului. La toate pacientele, părul cade rapid chiar după prima sau a doua doză de tratament. Alopecia este totală la 13 paciente, chiar înainte de a se termina tratamentul. Părul creşte apoi foarte rapid după întreruperea drogului şi desimea lui este pe deplin refăcută într-un an.

Au fost semnalate inhibiții grave ale măduvei osoase, manifestate în 4 cazuri prin mai puțin de 3 000 leucocite pe mm^3 și trombocite mai puțin de 100 000/mm^3 într-un caz. Depresiunea durează 2—3 săptămîni, pentru a dispărea după oprirea tratamentului. Nu se semnalează nici un caz de atingere hepatică sau renală.

Incidența tumorilor rezistente la methotrexat variază mult, Hertzig în 1958—1961, raportînd 50% tumori rezistente cînd pacientele au fost tratate numai cu methotrexat. Bagshawe (1963), folosind simultan methotrexatul și 6-mercaptopurina, a găsit 2 cazuri rezistente din 12 tratate. În Hongkong se găsesc 11 cazuri rezistente din 39 tratate cu methotrexat, deci 28% și 11 din 24 de cazuri tratate cu methotrexat și 6-mercaptopurină, deci 45%. Două cazuri tratate cu methotrexat asociat cu clorambucil și vincaleucoblastin au dat ambele tumori rezistente. Astfel, a fost întîlnit un total de 24 tumori rezistente din 65 paciente tratate, deci 37%.

Prognoza este în funcție de extinderea tumorii și este favorabilă pentru tumorile mici, nedecelabile clinic și radiologic.

De asemenea, prognoza este influențată de răspîndirea în organism a tumorilor, ea fiind sumbră în cazul localizării tumorii la nivelul rinichiului și favorabilă în localizarea pulmonară.

Ma și Jip, de la spitalul din Hongkong, comunică o schemă de tratament chimioterapic în mola hidatiformă neeliminată. Sînt studiate 5 cazuri de molă neeliminată, în care nu se observă fenomene de toxemie sau hipertensiune. Toate pacientele au fost tratate cu methotrexat injectat zilnic intramuscular 0,4 mg/kilocorp și pe cale orală 6-mercaptopurină 200 mg/zi, timp de 4 zile. Tratamentul se repetă după un interval în care fenomenele toxice scad. În timpul tratamentului se măsoară cu regularitate nivelul fundului uterin, pînă cînd are loc eliminarea spontană sau indusă a molei. Se produce o degenerare a veziculelor molare, tradusă prin micșorarea gonadotrofinei urinare și reducerea de volum a uterului. Evacuarea spontană se produce în 3 cazuri. În toate cazurile se constată degenerarea veziculelor molare; pacientele au fost urmărite

28 de luni de la tratament, fiind găsite sănătoase și trăiesc fără nici o acuză de boală trofoblastică.

Incidența coriocarcinomului urmînd mola hidatiformă variază după felul cum se termină mola. Incidența cea mai ridicată de 17% a fost găsită în cazuri în care s-a folosit perfuzia de sintocinonă pentru a induce evacuarea și cea mai coborîtă — de 3% — în cazurile de evacuare spontană, așa încît țesutul molar rezidual din uter sau localizările metastazice ar fi mai puțin probabil să supraviețuiască și să se transforme în coriocarcinom. Dacă chimioterapia ar putea să distrugă toate celulele trofoblastice în uter înaintea terminării sarcinii molare, ar trebui să fie posibil să se înlăture degenerarea corioepiteliomatoasă.

În concluzie, este evidentă acțiunea distrugătoare asupra celulelor trofoblastice în uter a methotrexatului și 6-mercaptopurinei. Cînd se administrează 4 cure, acțiunea distructivă este așa de marcată, încît nici o veziculă nu a putut fi identificată la microscop în întregul conținut uterin. Totuși, în toate cazurile, indiferent dacă s-a administrat o cură de tratament sau patru, la microscop se puteau vedea încă celule trofoblastice bine demarcate, și aceasta pentru că dacă o cură de tratament determină schimbări degenerative asupra țesutului molar în uter, curele ulterioare sporesc acest efect, dar distrugerea completă a tuturor celulelor viabile s-ar putea să nu se obțină niciodată. Veziculele ramificîndu-se asemănător arborilor, este probabil ca ramurile proximale să sufere schimbări distructive mai avansate, ca rezultat al existenței unei doze mai mari de agent chimioterapic, din cauza unei alimentări a lor cu sînge mai bună decît a celor distale. Producerea spontană a evacuării molei, care s-a efectuat în 3 din 5 cazuri, putea fi datorată scăderii hormonilor placentari ca rezultat al distrugerii masive a veziculelor. Acest mecanism este similar cu declanșarea travaliului în cazuri de deces intrauterin. Acțiunea distrugătoare a agentului chimioterapic asupra țesutului trofoblastic a fost caracterizată, de asemenea, printr-o micșorare pronunțată a hormonilor gonadotropi corionici urinari imediat după începerea tratamentului. Totuși, în toate cazurile, distrugerea a fost mai rapidă după înde-

părtarea chirurgicală sau spontană a molei. Faptul nu este surprinzător, deoarece tratamentul chimioterapic distruge trofoblastul în uter în mod progresiv, în timp ce după eliminare, întregul conţinut uterin a fost înlăturat imediat. Cu toate că seria de paciente expuse în comunicare este mică, ea oferă dovada că chimioterapia administrată în cazuri de molă hidatiformă ar putea face celulele trofo-

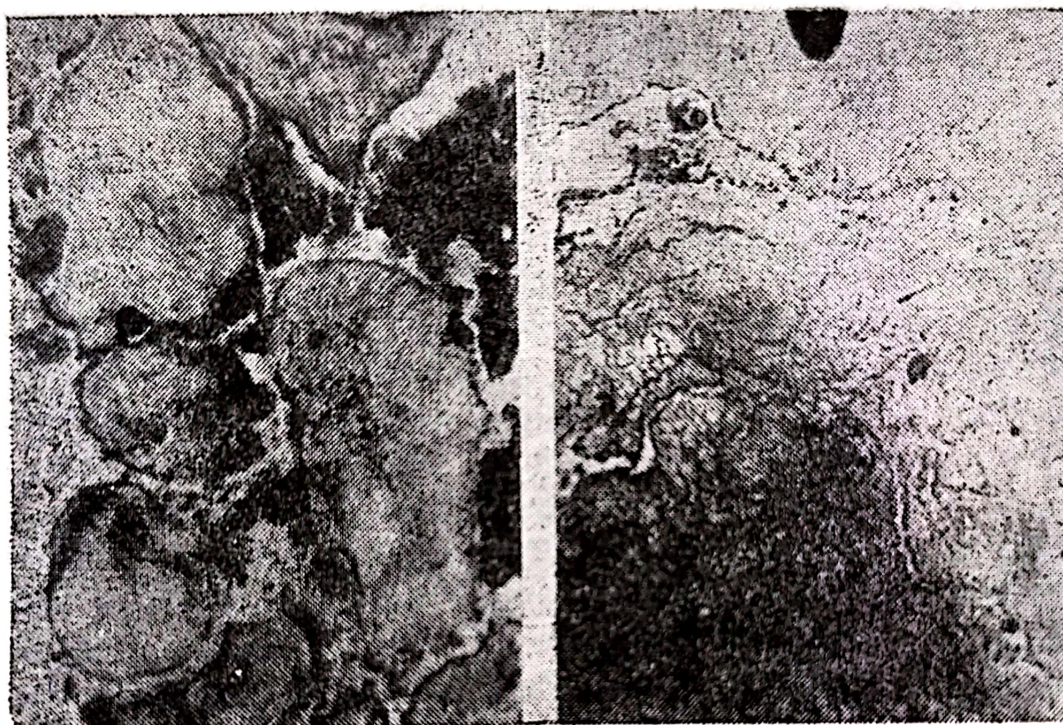


Fig. 27. Molă veziculară după chimioterapie, cu dispariţia epiteliului corial, cu fenomene de necroză.
(colecţia spitalului clinic de obstetrică şi ginecologie Polizu).

blastice mai puţin viabile. Astfel, cu acest tratament trebuie să fie posibil să se reducă sau să se elimine dezvoltarea coriocarcinomului. Într-o serie de 33 de cazuri de molă hidatiformă tratată chimioterapic, profilactic (Chun, 1970), nici una din pacientele urmărite timp de 3 ani nu a făcut coriocarcinom.

Filshie de la secţia de obstetrică şi ginecologie a spitalului colegiului King, indică folosirea prostaglandinei E_2 în expulzarea oului mort reţinut, în avortul incomplet în mola hidatiformă. Sînt studiate 13 paciente şi incluse 7 cu decese intrauterine, 5 cu avorturi ratate şi un caz cu molă hidatiformă.

Vîrstele sînt cuprinse între 22 și 38 de ani, iar vîrstele gestaționale, de la 12 la 40 de săptămîni și perioada decesului intrauterin de la 2 ore la 6 săptămîni. Activitatea uterină a fost continuu supravegheată într-un caz, prin introducerea unui cateter transabdominal, măsurînd schimbările presiunilor intraamniotice. Acest caz a fost asociat cu fibrinogenemie scăzută și de atunci nici un caz suplimentar nu a fost supravegheat pe această cale. În alte cazuri, în care dimensiunea uterină a permis-o, presiunile uterine au fost supravegheate cu un tocograf extern. Prostaglandina E_2 cristalină (preparată în mod biosintetic) a fost dizolvată în alcool absolut pentru a da o soluție de 10 mg/ml. Această soluție a fost sterilizată prin ultrafiltrare și diluție, înainte de perfuzie, cu 5% dextroză, pentru a produce doze de perfuzie de 0,5 la 5 mg/minut. Soluția a fost infuzată de un aparat de infuzie obișnuit sau o pompă de perfuzie Palmer, printr-un angiocateter într-o venă superficială mare, în brațul pacientei, pînă la expulzie. S-a injectat ergometrină 0,5 mg pe cale intramusculară, în toate cazurile, după expulzarea fătului.

Prostaglandina E_2 este eficace la termen sau aproape de termen într-o doză de 5 mg/min. Cînd se folosește în declanșarea avortului terapeutic se cere o doză de 5 mg/minut (Karim, 1970). Doza de prostaglandină selectată pentru aceste paciente a fost apreciată între aceste valori și a variat potrivit cu mărimea uterului. Singura excepție a fost un caz unde s-a administrat o doză de infuzie mai ridicată, deoarece cervixul nu s-a dilatat ca răspuns la pitocina administrată bucal și la o perfuzie de sintocinonă, uterul fiind considerat relativ inert. Complicația cu fibrinogenemie scăzută în cazul 4 a dus la determinarea nivelurilor fibrinogenului plasmatic seric la 2 paciente din acest grup și la 4 paciente dintr-un grup martor. Eșantioanele au fost luate înainte, în timpul și după infuziile cu prostaglandină. Fibrinogenul din plasmă a fost apreciat prin metoda Ingram. Ca rezultat, contracțiile au fost înregistrate în 15—30 de minute de la începutul infuziei, mola fiind eliminată în 7 ore, cu pierdere sanguină minimă. S-a efectuat apoi un chiuretaj la o săptămînă după infuzie, obținîndu-se resturi sărăcăcioase.

După cum se știe, tratamentul molei hidatiforme fiind adesea o problemă serioasă, practica curentă folosește infuzii cu ocitocină în doze ridicate, dar rezultatele nu sînt totdeauna satisfăcătoare, deoarece tratamentul poate fi prelungit pe mai multe zile și, în mod ocazional, poate eșua, în unele cazuri fiind obligați să recurgem la histerectomie.

Hemoragia uterină poate fi o problemă majoră, care se produce spontan sau în timpul infuziei, transfuzia de înlocuire putînd fi în aceste cazuri o măsură salvatoare. Evacuarea cu succes deplin a molei hidatiforme cu pierdere minimă de sînge raportată aici și un caz similar raportat de Kerim sînt deosebit de încurajatoare.

Eastman și Hellmann au fost pentru utilizarea stimulării cu ocitocină urmată de un chiuretaj atent și de histerotomie abdominală după 12—14 săptămîni, la bolnavele în vîrstă de peste 40 de ani. Brandes, Grunstein și Peretz au menționat, de asemenea, utilizarea unui chiuretaj cu aspirație.

Într-un studiu efectuat de Goldstein și Reid la începutul chimioterapiei profilactice, methotrexatul a fost folosit pentru a preveni diseminarea tumorii prin manipulare și invaziune, precum și migrația țesutului trofoblastic. Doza de methotrexat utilizată este de 15—20 mg zilnic, timp de 5 zile consecutiv, administrat intramuscular, iar cea de actinomicină D este de 7—12 µg/kilocorp, zilnic, timp de 5 zile consecutiv, administrată intravenos. Medicația începe cu două zile înainte de intervenția chirurgicală sau în momentul expulziei spontane a unei mole. Bolnavele sînt urmărite prin determinarea leucocitelor sanguine, numărătoarea trombocitelor și nivelul transaminazei serice. În lotul acestor autori s-au aflat 49 de femei care au servit drept martor, iar 39 erau bolnave supuse tratamentului. Din grupul de control, 64% erau după evacuare, în timp ce din grupul tratat 90%. În grupul bolnavelor tratate nu a fost nici un caz de metastază, în timp ce 14% din martori au avut metastaze. Problemele toxice majore la femeile tratate includeau stomatita la 60%, leucopenia la 45%, granulocitopenia în 25% și alterarea funcției țesutului hepatic la 25%. Nu s-au observat diferențe

în ceea ce privește rapiditatea scăderii titrului gonadotrofinei urinare la nici un grup.

Ciun, Lu și Ciung au observat efectul utilizării profilactice a chimioterapiei în 14 cazuri consecutive după terminarea unei sarcini molare. S-a dezvoltat un coriocarcinom metastatic în cursul tratamentului, dar s-a obținut o remisiune completă după alte două serii de MTX și 6-MF. Ei au preferat să administreze chimioterapia profilactică numai atunci cînd titrul gonadotrofinei corionice a persistat în urină timp de 4 săptămîni după terminarea sarcinii molare, deoarece, din experiență proprie, au constatat că dacă titrul gonadotrofinei corionice era pozitiv la patru săptămîni, peste 62% din bolnave dezvoltau un coriocarcinom, dacă rămîneau netratate.

Koga și Maeda au administrat chimioterapia sistematică la 92 de bolnave în decurs de 3 săptămîni după îndepărtarea unei mole. Din cele 53 de bolnave tratate cu MTX, nici una nu a dezvoltat coriocarcinom. În grupul de control au existat 37 de bolnave dintre care 3 au dezvoltat coriocarcinom. Din 39 de bolnave tratate cu alte medicamente (HN_2, tiotepa, citoxan, mitomicină C și cromomicină A3), coriocarcinomul s-a dezvoltat la 3.

În cazul persistenței activității trofoblastice după evacuarea unei sarcini molare, atitudinea terapeutică a autorilor este împărțită:

Vechietti este partizanul profilaxiei sistematice.

Bagshawe estimează că această atitudine este neindicată din mai multe cauze:

— 90% din mole degenerează malign;

— această profilaxie realizează o terapie insuficientă, dînd posibilitatea mascării unor recidive frecvente și poate să dezvolte rezistență ulterioară la tratament.

De aceea, Bagshawe începe tratamentul dacă nivelul HCG rămîne crescut sau nu diminuează progresiv la 2—4 luni după expulzia molei, chiar dacă semnele clinice sau histologice lipsesc total.

Autori ca Hertz și Li au aproape aceleași criterii ca Bagshawe și fac tratamentul după 1—2 luni, dacă sînt îndeplinite condițiile de mai sus.

Școala românească de obstetrică se raliază aceleași păreri.

7.3. TRATAMENTUL MOLEI HIDATIFORME

Dervaille şi Fidelli (de la serviciul de ginecologie şi obstetrică al Centrului hospitalier 59-Roubaix) descriu în Revue Française de Gynecologie et Obstétrique nr. 8—9/1971 următoarea schemă de tratament în mola hidatiformă;

— Molă retenţionată în uter

Evacuarea instrumentală a molei se face numai în cazul bolnavelor cu manifestări toxice generale grave, ca hemoragii abundente care pot apărea mai ales după expulzia molei. Cu toată dorinţa de a vedea tumoarea evacuată din organism, în celelalte cazuri bolnava va fi supravegheată în spital pînă la expulzia spontană a molei, pentru a preveni anemierea.

— Molă evacuată

După expulzarea spontană a molei este necesar controlul cavităţii uterine prin chiuretaj sau se procedează la aspiraţia endouterină. Ultimul procedeu este mai puţin traumatizant şi se efectuează mai cu seamă cînd dilatarea colului este redusă.

Chiuretajul se face sub perfuzia de ocitocină (10 unităţi în 500 ml ser glucozat, care contractă bine miometrul şi previne perforaţia uterului, înlesnind extragerea resturilor rămase. Intervenţia chirurgicală se impune atunci cînd starea generală se alterează datorită hemoragiei şi colul nu permite evacuarea pe cale joasă.

Tehnici chirurgicale

a) În cazul unei femei tinere fără copii sau care mai doreşte un copil, organele genitale se conservă în totalitate, evacuarea făcîndu-se prin histerotomie pe cale înaltă. Prin breşe se face chiuretajul cavităţii uterine cu o chiuretă boantă, uterul fiind tonifiat cu ocitocice sau uterotonice.

b) În cazul bolnavelor în vîrstă, multipare sau care nu doresc copii se va executa histerectomia totală.

Tratamentul ulterior

Se va stabili în funcţie de evoluţie şi mai ales de curba de eliminare a prolanului.

a) În intervalul a 4—6 săptămîni, HCG descresc progresiv pînă la dispariția lor totală. Administrarea de chimioterapice în scopul de a distruge cu certitudine toate celulele neoplazice rămase în sfera genitală este în întregime justificată în țările în care mola este o endemie și evoluează frecvent spre corioepiteliom (țările asiatice cu supraveghere postmolară necorespunzătoare, datorită condițiilor medico-sociale).

În Europa, mola este rară și există posibilitatea supravegherii clinice și biologice.

Bolnava poate fi considerată vindecată dacă, timp de 2 luni, titrul de gonadotrofină corionică este nul și rămîne așa timp de 3—6 luni, cu următoarele rezerve:

— urmărirea să se facă minimum 6 luni, necesare fiind 9—12 luni;

— în anul următor sarcinii molare trebuie evitate sarcinile. Se recomandă estroprogestativi;

— cel mai indicat este dozajul radioimunologic al gonadotrofinelor corionice, care permite să se aprecieze fracțiunile urinare ale hormonului.

b) În cantități moderate și stabile sau în cazul reapariției, sîntem siguri de prezența țesutului trofoblastic în organism.

Atunci poate fi vorba de:

— Resturi molare care dau hemoragii moderate, dar persistente, însoțite de un uter mărit. Colul este moale și orificiul cervical permeabil.

Diagnosticul se stabilește prin histerografie, care localizează resturile molare. Prin această intervenție se obține reducerea resturilor (celulelor) molare, care la examenul histologic, nu se pot diferenția de corioepiteliom.

Chimioterapia este binevenită după chiuretaj și va avea o mai bună eficacitate.

Methotrexatul se prescrie a 8-a zi după intervenție, urmînd posologia clasică de 75 mg, repartizat în 5 zile.

— Histerografia, fără a arăta metastaze decelabile clinic și radiologic, ne precizează diagnosticele. Această situație o întîlnim în evoluțiile secundare fără semne de localizare, corespunzînd de obicei prezenței țesutului trofoblastic în miometru (corioadenom destruens).

— Unei femei tinere sau uneia care mai dorește încă copii îi vom recomanda tratamentul chimioterapic în cure succesive de methotrexat, cu scopul de a realiza și menține o prolanurie nulă.

— Unei femei în vîrstă, mamă cu mai mulți copii, i se recomandă histerectomia după arteriografie pelvică preoperatorie. După actul chirurgical se va trece la chimioterapie.

— În evoluția secundară cu localizare pulmonară, atitudinea va fi asemănătoare mai ales cu cea din corioepiteliom.

7.4. TRATAMENTUL CORIOEPITELIOMULUI

7.4.1. TRATAMENTE MEDICALE

Medicamentele utilizate pot fi:

— antifolici: methotrexat;
— antipurinici: purinethol;
— antibiotici: actinomicina D;
— alcalor-d vegetal: vincaleucoblastina.

S-au mai întrebuințat muștaruri azotate, ciclofosfamida, 6-azouridina, cerubidina și chiar corticoizii, cu rezultate incomplete.

Schema de administrare în tratamentul general al coriocarcinomului:

Schema de tratament nr. 1

Se administrează methotrexat în doză de 30 mg/zi/*per os*, de 6 ori și 6-mercaptopurină sub forma unui comprimat de 50 mg administrat o dată cu fiecare doză de methotrexat sau 100 mg la 8 ore, deci, net, doze superioare celor date în cursul leucemiei acute. Durata tratamentului este de 3—5 zile, pentru o doză totală de 9—150 mg de methotrexat și de 300—1 500 mg de 6-mercaptopurină.

Timpul liber între cure este de 8 zile, niciodată mai puțin de 6 zile, uneori mai mult, pînă la 14 zile, durata fiind delimitată de toxicitate.

Tratamentul se administrează cel puțin 3 zile.

Schema de tratament nr. 2

Doza zilnică de methotrexat este de 25 mg pe cale intravenoasă sau prin infuzie intraarterială continuă, în soluţie sărată izotonică; concomitent, se administrează acid folic în doză de 6 mg la 12 ore, intramuscular.

Prima doză de acid folic se dă la 12 ore de la prima doză de methotrexat şi ultima doză se dă la 12 ore după sfîrşitul infuziei de methotrexat. Durata tratamentului este de 7 zile. Pauza între seriile de tratament este de asemenea de 7 zile.

Pot exista variaţii în lungimea curei, în perioada de repaus. Este de notat că în acest tip de administrare, toxicitatea este redusă, nu apar alopeciile, stomatita nu apare sau este redusă în intensitate şi hipoplazia medulară este mai puţin gravă.

Schema de tratament nr. 3

Se administrează 50 mg methotrexat pe cale intramusculară, la interval de 48 de ore, asociindu-se 6 mg de acid folic pe cale intramusculară, la interval de 48 de ore. Injectarea acidului folic se face la 32 de ore după fiecare injectare de methotrexat.

Durata tratamentului este de 5—11 zile, adică 3—6 injecţii de methotrexat, intervalul dintre cure nefiind mai mic de 6 zile.

Schema de tratament nr. 4

10 mg vincaleucoblastină, 0,2 mg/kilocorp, administrată intravenos timp de 2—3 zile.

Schema de tratament nr. 5

Se administrează vincristină 1 mg/zi, intravenos, cu aceeaşi durată ca vincaleucoblastină.

Schema de tratament nr. 6

Administrarea de actinomicină D în doze de 0,01 mg/kilocorp/zi pe cale intravenoasă, timp de 3—7 zile.

Intervalul dintre cure nu este niciodată mai mic de 7 zile. De obicei, acest interval este de 8—9 zile şi uneori mai lung.

Prima cură de 5—7 zile este mai bine tolerată decît curele următoare, chiar dacă s-a făcut un tratament preliminar cu mercaptopurină.

Schema de tratament nr. 7

Administrarea unui muștar azotat, adică cloroetilmetilamină, în doză de 2—3 mg, la 8 ore, timp de 3—4 zile.

De la schema de bază se pot face unele scheme variate utile în funcție de evoluția clinică.

Infuzia intraarterială de methotrexat se face cu o pompă de infuzie la nivelul arterial al micului bazin cu un cateter introdus în artera femurală (tehnica Seldinger). Dacă cateterul este bine plasat, poate fi păstrat fără inconveniente timp de 3—6 luni.

MEDICAȚIE ADJUVANTĂ CHIMIOTERAPIEI

a) Îndepărtarea acidului folic este fără valoare în tratamentul tumorilor trofoblastice sau al altor tumori.

b) Estrogenii și progestativele pot exercita un efect stimulant asupra mitozei unora, dacă nu chiar asupra tuturor corioepitelioamelor.

Asocierea acestor medicamente poate mări numărul celulelor care se distrug într-o cură.

Deoarece tumorile au o sensibilitate variabilă la chimioterapice, rezultatul tratamentului va fi incert și lent.

c) Acidul folic și alte substanțe pentru combaterea stomatitelor.

Se fac băi de gură cu acid folic 1 g% cu hialuronidază. Rezultatele sînt minime.

De obicei băile de gură sînt administrate pentru tratarea stomatitelor care pot apărea în urma tratamentului cu methotrexat.

Administrarea macestatinului în suspensie orală este eficace în prevenirea și tratarea muguetului.

Frecvența curelor. Într-o schemă terapeutică este necesar să se știe cu precizie intervalul dintre cure.

Dacă intervalul este scurt, apare riscul unei toxicități letale, iar dacă este mai lung decît necesar, creșterea tumorii poate depăși puterea distructivă a medicamentului.

În general, tratamentul nu se reia atît timp cît leucocitele nu au atins cifra de 3 000/mm^3 și plachetele sanguine 75 000/mm^3.

În mod excepțional, tratamentul poate fi reluat în prezența unor cifre mai mici.

— *Schimbarea chimioterapiei.* Un medicament se înlocuiește cu altul atunci cînd secreția de HCG nu scade în timpul administrării primului medicament.

Încă nu știm ce este mai indicat să se facă: să se mărească doza medicamentului pentru a-i testa eficacitatea, sau să fie înlocuit înainte de a se crea o rezistență absolută la acest medicament.

Cînd toate schemele de administrare au fost încercate și tumoarea nu a fost complet eliminată, se revine la prima schemă intrebuințată la începutul tratamentului.

Rezistența celulară tumorală la tratament nu se manifestă totdeauna la nesfîrșit.

— *Durata tratamentului* rămîne totdeauna o problemă dificilă, decizia de întrerupere fiind dictată de dozajul gonadotrofinelor. Dacă excreția de HCG depășește valoarea normală de LH și tratamentul este întrerupt, în cîteva zile putem asista la recidivă.

Din experiența noastră reiese că tratamentul trebuie continuat pînă la normalizarea titrului de gonadotrofine corionice și menținerea acestei normalizări la analizele repetate timp de un an, paralel cu rezultate radiografice pulmonare normale pe aceeași perioadă de timp.

După Bagshawe, în prima parte a seriei terapeutice tratamentul este continuat pînă cînd excreția de gonadotrofină a fost considerată normală timp de 6 săptămîni.

În cazul unui răspuns lent de tratament, acesta trebuie continuat timp îndelungat după obținerea valorilor normale. Este indicată o medie de 4—6 cure (cifrele extreme între 1—11 cure), adică, în general, timp de 3 luni. Un tratament mai lung (6 luni—2 ani) este recomandat în cazul diagnosticului pus tîrziu.

Bolnavele care au suferit ovariectomii au în mod normal titrul de LH crescut.

Un test crescut al LH se observă şi la bolnavele neovariectomizate, dar care primesc mai multe luni o chimioterapie intensă.

Administrarea de estrogeni duce la o creştere a titrului normal al LH la bolnave care nu prezintă nici o tumoare reziduală.

Administrînd în acelaşi timp substanţe chimioterapice şi estrogeni, titrul LH creşte pînă la titrul postmenopauzal şi se menţine astfel timp de mai multe luni.

Uneori valorile LH revin la normal o dată cu revenirea ciclului menstrual.

Încă nu a putut fi studiată sinteza estrogenică la aceste bolnave; se bănuieşte că funcţia ovariană deprimată (inhibată) prin chimioterapie, eliberînd astfel hipofiza de mecanismul său obişnuit de *feed back*, explică cifrele biologice observate.

— *Supravegherea tratamentului chimioterapic. Investigaţii biochimice de rutină.* Înainte de a începe tratamentul cu substanţe citostatice este necesar un studiu riguros al funcţiei renale, pentru că o excreţie întîrziată de methotrexat poate să-i prelungească remarcabil acţiunea. În absenţa complicaţiilor renale în timpul tratamentului este necesar să se cerceteze săptămînal ureea sanguină şi să se măsoare zilnic diureza, cercetîndu-se proteinuria. Electroliţii plasmatici trebuie de asemenea măsuraţi în fiecare săptămînă şi chiar mai des, îndeosebi dacă bolnava prezintă vărsături, diaree sau o astenie marcată. Perioada de hipokaliemie gravă apare la unele bolnave care au o pierdere renală anormală de electroliţi pe care nu-i compensează alimentaţia normală.

Această hipokaliemie necesită perfuzii intravenoase de clorură de potasiu într-o soluţie sărată, în doză de 8—12 g‰.

Hipoazotemia este mai puţin frecventă şi nu apare, în general, decît la bolnavele care au avut pierderi de lichide anormale sau la cele la care s-a prelungit tratamentul pînă la limitele de toleranţă.

Valorile plasmatice ale sodiului mai mici de 130 mEq pe litru, sînt dovada unei tulburări metabolice profunde,

care necesită cîteva zile de repaus suplimentar între diferitele cure chimioterapice.

Hipocalcemia se poate observa şi în unele stadii toxice grave, provocate mai ales de administrarea de actinomicină D. În această situaţie se poate indica un tratament cu gluconat de calciu (10 ml de soluţie 10%) care poate fi dat în perfuzie intravenoasă.

Se mai poate observa şi o hipomagneziemie.

Testele funcţionale hepatice: transaminazele, fosfataza alcalină, bromsulfonftaleina şi proteinele plasmatice totale trebuie de asemenea studiate prin recoltări de sînge care se fac săptămînal.

O creştere tranzitorie a transaminazelor este frecventă atît în timpul curei, cît şi după cură, aceasta indrituind oprirea tratamentului. Apariţia icterului este o complicaţie excepţională.

Rezultatele probelor cu bromsulfonftaleină arată de multe ori valori crescute anormal după cură, dar care revin rapid la normal după încetarea tratamentului.

— *Verificări şi control hematologic*. Medulograma dă informaţii mai puţin utile decît hemograma în tratamentul corioepiteliomului. Analizele sanguine de rutină: determinarea hemoglobinei, numărătoarea hematiilor, leucocitelor şi trombocitelor, făcute de 3 ori pe săptămînă, reprezintă urmărirea hematologică de bază. În ziua în care proba sanguină este luată pentru investigaţiile biochimice, hemograma poate fi de asemenea realizată pe această cale. În celelalte zile, hemograma trebuie luată cu mare grijă din deget, pentru a evita puncţiile venoase.

În cazul în care constatăm o scădere a plachetelor şi a leucocitelor la 30 000 şi respectiv 1 000 pe mm^3, va fi necesară o numărătoare zilnică. O formulă sanguină ca examen de rutină este nesemnificativă, ea neaducînd în urmărirea bolnavei nici un indiciu suplimentar în raport cu hemograma banală şi încarcă considerabil munca hematologilor.

Numărul trombocitelor şi al leucocitelor trebuie să fie obţinut de la laborator în ziua în care au fost făcute prelevările. Este mai important să se observe curba leucoci-

tară decît valoarea absolută. Cu cît leucopenia va apărea mai rapid în cursul tratamentului, cu atît ea va fi mai importantă în apariţia fenomenelor secundare.

Această leucopenie tinde să fie mai tardivă şi să persiste mai mult în cazul agenţilor alchilanţi, în al vincaleucoblastinei şi mai puţin în al methotrexatului, al 6-mercaptopurinei şi al actinomicinei D.

Transfuziile leucocitare masive nu au fost întrebuinţate. În general, trombopenia nu reclamă măsuri speciale, chiar dacă titrul plachetelor este scăzut sub 30 000 pe mm^3 sau chiar dacă apar peteşii şi epistaxis.

Trebuie ştiut că transfuziile sanguine cu sînge total proaspăt făcute în fiecare zi nu antrenează o creştere foarte sensibilă a cantităţii de plachete, fiind necesar să se efectueze o perfuzie cu masă eritrocitară. Cunoscînd riscul aplaziei medulare în cursul chimioterapiei, se poate pune problema de a şti dacă grefa autologă de măduvă osoasă nu este un factor important în ajutorul terapiei.

În aceste condiţii se va realiza aspirarea măduvei osoase sub anestezie generală, din stern şi creasta iliacă. Măduva osoasă va fi conservată într-un mediu de cultură de ţesut T.C. 199 la —78° sau la —180°. Această practică este inutilă în chimioterapia curentă.

În concluzie, după o terapie cu methotrexat sau actinomicină D restaurarea hematologică va ajunge la un nivel satisfăcător, în general, între 7—10 zile. Apariţia unor celule imature în sîngele periferic este banală şi nu comportă nici un inconvenient.

— *Controlul infecţiei*. Se recunoaşte, în general, că leucopenia antrenează un risc acut de infecţie. Agenţii citotoxici duc cert la o leucopenie profundă a cărei gravitate condiţionează riscul vital. O alterare a mucoasei tractului digestiv poate permite o invazie bacteriană de tip stafilococic sau cu alţi germeni.

Este deci necesar să realizăm prelevări bacteriene nazale, cutanate, urinare sau vaginale în fiecare săptămînă, în perioada de leucopenie marcată, putînd fi întîlnite toate tipurile de infecţii, printre care cele cu pioceanic şi micoze cu Candida. Ele pot fi evitate printr-o bună profilaxie a infecţiei intraspitaliceşti.

7.4.2. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Nu vorbim de utilitatea chirurgiei în diagnosticul tumorilor trofoblastice, adică de chiuretajul uterin, de biopsia metastazelor vaginale, a pieselor de histerectomie sau a pieselor pulmonare obţinute după toracotomie. Vom vorbi doar de terapia chirurgicală, începînd cu urgenţele, reprezentate mai ales prin hemoragie şi apoi de metastazele vaginale.

Metastazele vaginale sîngerează spontan şi mai ales în timpul necrozei tumorale care se observă sub chimioterapie. Astfel de hemoragii pot fi de multe ori foarte importante şi uneori cataclismice.

Cînd se produc, un tamponament foarte strîns este capabil să le diminueze, dar de multe ori obligă să se facă suturi ale pereţilor vaginali în jurul zonei care sîngerează, ceea ce se obţine cîteodată foarte greu.

În cazul în care hemoragia este foarte importantă este necesară ligaturarea arterei iliace interne, un caz fiind citat de Bagshawe.

Dacă metastazele sînt situate pe peretele vaginal anterior şi sîngerează este totdeauna necesar să se evidenţieze uretra atunci cînd se fac aceste suturi.

Pe de altă parte, o hemoragie intraperitoneală datorită rupturii uterului poate apărea înaintea instalării chimioterapiei şi necesită o intervenţie chirurgicală de urgenţă. Hemoragia intraperitoneală se poate observa după o perfuzie retrohipofizară care se face în caz de suspiciune de molă hidatiformă, dar care a fost în realitate un coriocarcinom. În schimb, hemoragii uterine abdominale care să necesite o histerectomie de urgenţă nu se observă, în general, la bolnavele care sînt sub tratament chimioterapic.

HISTERECTOMIA ELECTIVĂ

Trebuie spus că o histerectomie nu trebuie considerată o tehnică electivă de rutină în tratamentul tumorilor trofoblastice, locul ei trebuind bine precizat. Bagshawe, în 1965 şi 1966, a început să analizeze prima jumătate din seria sa de mai bine de 160 de cazuri pentru a cunoaşte

influența histerectomiei asupra rezultatelor care se obțin cu chimioterapia în mola invazivă și în coriocarcinom. El a observat că histerectomia comportă un prognostic uneori defavorabil. Această opinie este totdeauna exactă și aceasta datorită faptului că bolnavele histerectomizate sînt supuse tratamentului chimioterapic mai tîrziu, mai puțin ordonat, într-un stadiu relativ avansat de boală.

Cazurile în care histerectomia urmată de chimioterapie poate aduce vindecarea bolnavelor trebuie selecționate cu multă grijă.

Opinia lui Bagshawe poate fi rezumată astfel: histerectomia nu trebuie efectuată dacă nu există o dovadă clinică, histologică sau arteriografică a prezenței tumorii în cavitatea uterină. De asemenea, nu trebuie făcută dacă sînt metastaze care nu pot fi înlăturate în același timp cu uterul, atunci cînd se propune histerectomia.

Dacă tumoarea este uterină și dacă nu sînt metastaze la distanță, histerectomia este indicată ca tratament de plecare, după o cură chimioterapică, la bolnavele aproape de menopauză, care au un copil și de asemenea la bolnavele fără copii care se apropie de menopauză. Dar histerectomia nu trebuie considerată ca punct de plecare judicios al tratamentului la tinerele femei care nu au copii.

Histerectomia poate fi utilă, de asemenea, cînd chimioterapia nu a reușit să elimine leziunea uterină.

Chan (1962) și Tow (1967), lucrînd la Hong-Kong și Singapore, au arătat că histerectomia trebuie întrebuințată ca tratament standard al corioepiteliomului, iar Chan a observat că frecvența metastazelor scădea după histerectomie. Această opinie diferă de cea a lui Bagshawe. Tow recomandă histerectomia la bolnavele care au 3 copii sau la cele de peste 40 de ani. Mai mult, histerectomia este un tratament eficace în cele mai multe cazuri de molă invazivă; or, Tow nu face diferențiere între mola invazivă și corioepiteliom. Este de notat că, în 1967, Hertz a argumentat împotriva histerectomiei de rutină. Și în seria sa, ca și în cea a lui Bagshawe, diseminarea metastazică rapidă s-a observat la unele bolnave după tratamentul chirurgical.

Cu posibilitățile și limitele actuale ale chimioterapiei, histerectomia poate contribui la vindecarea bolnavei, dacă este făcută la timp și de o manieră îngrijită.

CHIMIOTERAPIA ȘI CHIRURGIA

Dacă histerectomia este indicată, important este să nu se prelungească chimioterapia în cazurile chimiorezistente, deoarece vom avea nevoie de chimioterapie după intervenția chirurgicală. Dacă tratamentul chirurgical este indicat, ultima cură chimioterapică trebuie terminată cu 7—10 zile înaintea intervenției propuse.

O chimioterapie administrată mai multor bolnave timp de 10—12 zile după histerectomie, în cele mai multe cazuri în perioada postoperatorie, nu a prezentat complicații. Trebuie remarcat că actinomicina D este susceptibilă de a întîrzia cicatrizarea peretelui abdominal, cu formarea de abcese aparent sterile. Colnan și Davis (1965) au găsit că methotrexatul alungește durata de cicatrizare a peretelui, dar aceasta nu a fost demonstrată ulterior.

HISTERECTOMIA ȘI REGRESIA METASTAZELOR

Nu este obișnuit să se înlăture o tumoare primitivă dacă ea a dat deja metastaze, dacă nu se poate înlătura într-un avantaj funcțional prin exereza tumorii primitive. Astfel, se face uneori histerectomia la bolnavele care au metastaze ale corioepiteliomului, pentru că se speră că această histerectomie poate duce la regresia metastazei. Această opinie, cum și cea că tumoarea este hormonodependentă sau că ablația unei părți a tumorii ajută la apărarea organismului, că favorizează o reacție imunologică, este inexactă sau exagerată.

Probele care demonstrează că regresia spontană a metastazelor crește după histerectomie sînt puțin importante. Sigur, sînt cazuri individuale de regresie spontană, cu sau fără histerectomie. Regresia metastazelor se poate observa destul de rar, dar mai ales în cazul molei hidatiforme asociate cu prezența de opacități radiologice pulmonare, mai frecvent decît în corioepiteliom.

OVARIECTOMIA

Ovarul nu este totdeauna interesat de extensia directă a corioepiteliomului sau de cea dată de o metastază. În seria lui Bagshawe nu a fost nici un caz de corioepiteliom după histerectomie în care să se constate la autopsie metastazarea ulterioară a ovarului.

Uneori sînt luate drept metastaze chisturile luteinice. În afara efectelor endocrine asupra bolnavelor, argumentul cel mai important împotriva ovariectomiei bilaterale este că suprimă efectele inhibitoare ale hormonilor ovarieni asupra hipofizei și că producția de gonadotrofină hipofizară crește, ceea ce face și mai greu de determinat momentul în care distrucția tumorală este realizată complet.

REZECȚIA PULMONARĂ

Se știe că metastazele pulmonare izolate pot face obiectul unei lobectomii atunci cînd chimioterapia nu reușește să facă să dispară opacitățile radiologice pulmonare și să diminueze cantitatea de gonadotrofină corionică. Metastazele solitare pot face astfel obiectul unei exereze în funcție de localizarea lor (pulmonară, cerebrală).

HIPOFIZECTOMIA

La unele bolnave s-a realizat, fie o hipofizectomie neurochirurgicală, fie o iradiere hipofizară sau o hipofizoliză prin Yritrium 90. Rezultatele sînt greu de evaluat. Se știe că, oricum, sarcina normală este posibilă la femeia hipofizectomizată și cum trofoblastul normal crește în absența activității hipofizare, ar fi de așteptat ca și coriocarcinomul să aibă aceeași evoluție.

7.4.3. TRATAMENTUL RADIOTERAPIC

Nu există statistici importante de cazuri de corioepiteliom tratate radioterapic și este chiar o divergență de opinie în ceea ce privește sensibilitatea acestor tumori la

radiațiile ionizante. Bilworth (1950) a găsit că radioterapia nu are decît o valoare ușoară sau nulă, referindu-se la 5 bolnave care au decedat în mai puțin de 9 luni de tratament. O concluzie asemănătoare o aduce Akerman, în 1962, pe 6 cazuri. Novak și Lak, în 1954, au raportat 9 decese la 14 bolnave tratate prin radioterapie.

La fel, în 1962, Chan nu a găsit utilitatea radioterapiei. Alte cazuri tratate fără succes chirurgical și radioterapic au fost semnalate și de alți autori. Nu sînt impresii favorabile despre radioterapie, în afara celor ale lui Beightal, în 1933, ale lui Davis și Brunschwig, în 1936 și, în sfîrșit, ale lui Levi și Haig, în 1951.

În seria foarte întinsă a lui Bagshawe, radioterapia a fost administrată cu localizare toracică la o bolnavă înaintea chimioterapiei, fără a ajuta prognosticul.

O altă bolnavă a primit o doză de 2 500 r pentru o metastază pulmonară solitară, după ce a devenit rezistentă la chimioterapie. Nu a avut rezultate edificatoare, dacă judecăm după absența modificărilor radiologice și creșterea persistentă a gonadotrofinuriei.

O altă bolnavă cu metastaze retiniene a fost tratată radioterapic înaintea chimioterapiei. Acuitatea sa vizuală nu s-a ameliorat decît în momentul chimioterapiei și se pare că radioterapia a putut contribui la ameliorare într-un prim timp. După doi ani însă, bolnava a prezentat o cataractă radioterapică.

Patru bolnave cu metastaze intracraniene au beneficiat de radioterapie cu sensibile ameliorări, clinic și hormonal, sub influența cobaltoterapiei (3 000—4 000 r) combinate cu chimioterapie. Din păcate, această eficacitate a fost tranzitorie și o recidivă locală a apărut la 3 din ele în cîteva săptămîni; a patra bolnavă, care a primit, de asemenea, methotrexat intrarahidian, a fost în remisie completă mai bine de un an, astfel că în seria lui Bagshawe radioterapia a fost rezervată metastazelor cerebrale. Este deci clar că radioterapia nu-și are locul în tratamentul corioepiteliomului cu metastaze generalizate. Ea poate fi relativ utilă în tratamentul unor localizări tumorale cînd metastaza antrenează o jenă funcțională permanentă.

Radioterapia trebuie folosită atunci cînd o bolnavă este parţial chimiorezistentă. În alte cazuri, chimioterapia este mai eficace pentru a opri creşterea tumorii şi aceasta este la fel de rapidă ca şi iradiaţia. Posibilitatea utilizării diverselor substanţe radioactive în tratamentul corioepiteliomului a fost de asemenea ridicată. Gammaglobulina antigonadotrofincorionică combinată cu un izotop ca ^{131}Iod poate fi un agent terapeutic eficace.

Fizioterapia în tratamentul tumorilor trofoblastice poate părea surprinzătoare.

Astfel, la Centrul Oscar Sambert, bolnave cu hemoragii, care prezentau recidive vaginale superioare de corioepiteliom, au beneficiat, la început într-un prim timp în scop hemostatic şi apoi cu scop carcinolitic, de aplicarea curieterapiei vaginale administrate timp de 5 zile. Curieterapia trebuie să fie reţinută în tratamentul metastazelor vaginale sau cervicale înalte foarte hemoragice.

7.4.4. REZULTATE TERAPEUTICE

Menţionăm că în cercetarea noastră efectuată în spitalul clinic Polizu în perioada 1961—1972, pe 119 cazuri de boală trofoblastică, am întîlnit o proporţie de 85% supravieţuire, valoare superioară majorităţii autorilor (Novikova, U.R.S.S., Hreschyshyn, New York, pînă la 50%). La un grup de 164 de bolnave, 3/4 din cazuri au depăşit perioada de remisie de 3 ani, dar nici un caz nu a depăşit 10 ani. Nu este, deci, de loc îndreptăţit să credem că bolnavele care nu au recidivat un an după sfîrşitul tratamentului sînt vindecate.

Comparînd-o cu statisticile privind corioepitelioamele urmate de deces, strînse înaintea introducerii chimioterapiei, această statistică comportă un număr disproporţional de cazuri postmolare.

Compararea rezultatelor diferitelor statistici trebuie să se limiteze la cazurile de coriocarcinom cu antecedente de sarcină molară faţă de corioepiteliomul care survine după o sarcină normală.

Confirmarea histologică a corioepiteliomului a fost obţinută la 32 din 38 de bolnave care au avut în antecedenţ-

tele obstetricale un avort sau o naștere la termen și la 16 din 62 din cazuri care au prezentat în antecedente o molă hidatiformă.

Histerectomia a fost practicată la 22 de bolnave fără antecedente molare și la 14 dintre cele care au avut molă. Două din cazurile fără molă au fost diagnosticate pe materialul obținut după toracotomie pentru metastaze pulmonare.

O noțiune fundamentală pentru prognostic este intervalul de timp care separă sfîrșitul ultimei saricini de începutul chimioterapiei.

Nu au fost decese cînd acest interval a fost mai mic de 3 luni, după sarcini molare.

Frecvența deceselor crește 5—30—40 și 64% cînd acest interval este respectiv de 3—6 luni, 6—12 luni, 1—2 ani și peste 2 ani.

Relația între debutul tratamentului și sfîrșitul sarcinilor nemolare este mai puțin bine definit. Nu au fost înregistrate decese la bolnavele care au început tratamentul înainte de 4 luni. După cum a arătat Hertz în 1967, bolnavele care prezintă o excreție de gonadotrofină corionică cotidiană mai mare de 1 000 000 U.I. au răspuns mai puțin favorabil la tratament decît cele cu titrul de excreție puțin crescut, fără să fie vorba în același timp de ceva absolut. În statistica lui Bagshawe, 15 bolnave excretau mai mult de 10^6 U.I. de gonadotrofină pe zi înaintea tratamentului. Dintre acestea, 6 au decedat.

Această statistică a lui Bagshawe, care este mai recentă (1969), poate fi comparată cu statisticile rezultatelor terapeutice adunate de Hertz în 1961 și 1966 în S.U.A., Bremer în 1963 și Chun în 1966 la Hong-Kong, ca și observațiile adunate din literatură de Vechietti din Padova, în 1967.

Aceste rezultate sînt rezumate în tabelul VI.

EFICACITATEA DIFERITELOR SCHEME DE CHIMIOTERAPIE

Toate bolnavele tratate au primit methotrexat. În 3 cazuri s-a mai administrat fie 6-mercaptopurină, fie acid folic în mod intermitent.

Tabelul VI

Rezultatele chimioterapiei în tumorile trofoblastice cu şi fără metastaze (după C. Revaz şi A. Isler, 1969)

Autor/Anul	Nr. cazuri	Cu metastaze	Fără metastaze	Remisie completă %
Hertz 1961	63	+	+	48
				56 } media
Hertz 1966	113	+	+	92 } 72
Chun 1966	113	+		59
	58			95
Onulescu N., 1972	119	22	97	61 %
Prin comparaţie tratament chirurgical survenit după 5 ani				
Brewner, 1963	52	+		19,2 } media
	70		+	41,4 } 31,5

Tabelul VII

Eficacitatea comparată a chimioterapiei singure sau asociate cu alte forme de tratament (Revez şi Isler, 1969)

	Nr. cazuri	Remisii totale şi persistente %	Remisii parţiale tranzitorii %	Insuccese %
Vechietti, 1967				
Chimioterapie singură	390	551,1	17,9	25,1
Chimioterapie + chirurgie şi/sau radioterapie	358	51,3	10,8	35,7
Onulescu N., 1972	119	66	12	22

Din 61 de bolnave tratate cu aceste medicamente 4 au murit, iar 24 (din care 7 au metastaze) au fost tratate exclusiv cu methotrexat intravenos sau intraarterial şi cu acid folic discontinuu (schema de tratament nr. 2) fără a se înregistra vreun deces postterapeutic toxic. Deoarece acest protocol este acela care a determinat o remisie la cîteva bolnave cu coriocarcinom foarte evoluat, s-a considerat că este cel mai eficace din cele experimentate.

Imposibilitatea eradicării complete la 37 de bolnave a dus la utilizarea altor agenţi.

Actinomicina D a fost utilizată după methotrexat în 33 de cazuri şi în tratament iniţial la 2 bolnave care au trebuit să primească secundar methotrexat.

Dintre medicamentele utilizate, Oncovin, Velbe şi muştarurile au avut aproximativ aceleaşi efecte asupra gonadotrofinei, dar eficacitatea lor a fost tranzitorie. Nu au fost obţinute remisii cu aceşti agenţi, dar aceasta nu înseamnă că sînt fără valoare, deoarece toxicitatea lor diferită le permite să joace un rol util, dar limitat. 6-azouridina poate fi utilă în unele cazuri rezistente. Nici un efect util nu a fost observat după administrarea de parahidroxifenonă (2 cazuri), de mileson (2 cazuri), de ciclofosfamidă (3 cazuri), de 5-fluorouracil (1 caz), sau de hidroxiuree (1 caz). Doze crescute de hidroxiuree (16 g/zi timp de 3 zile) au adus o reală diminuare a gonadotrofinuriei, dar tranzitorie, la o bolnavă care a decedat prin evoluţia tumorii şi prin efecte toxice în timpul unei a doua cure de hidroxiuree. Danomicina (0,75 mg/kilocorp/zi timp de 4—5 zile) a avut doar un efect tranzitoriu în 2 cazuri. În nici o observaţie aceste medicamente nu au fost întrebuinţate ca medicaţie iniţială. Toate bolnavele care le-au primit au fost într-un stadiu foarte avansat de boală, rezistente la medicamentele uzuale care fuseseră deja întrebuinţate. Primele rezultate obţinute cu α-asparaginaza nu sînt încurajatoare.

PARTICULARITĂŢILE METASTAZELOR CEREBRALE

Cercetările cele mai recente ale lui Bagshawe, în afara radioterapiei sau a neurochirurgiei de exereză pe focar unic, arată necesitatea administrării de methotrexat şi de 6-mercaptopurină, dar într-un timp mai scurt (2—3 zile în loc de 3—5 zile).

Întrebuinţarea methotrexatului intrarahidian în timpul administrării lui pe cale generală (în doze de 10—20 mg/zi timp de 3—6 zile cu sau fără acid folic intramuscular) este în curs de studiu, ca şi infuzia intraarterială carotidiană, ale căror rezultate nu par de loc încurajatoare.

CAUZE DE DECES

Nu există decese şi nici chimiorezistenţă la bolnavele care au început tratamentul mai curînd de 4 luni după ultima sarcină.

16 decese observate în seria terapeutică analizată pot fi atribuite, fie tumorii însăşi, devenită chimiorezistentă, fie toxicităţii chimioterapiei.

Distincţia este totuşi dificil de făcut, deoarece toxicitatea a fost uneori un risc necesar, atît cît nu a existat proba unei chimiorezistenţe parţiale. În cea mai mare parte din cazuri, moartea se datorează evoluţiei tumorii, care nu a putut fi jugulată de chimioterapie. În alte cazuri, cauza imediată a decesului a fost atribuită chimioterapiei, prin toxicitatea secundară.

SUPRAVEGHEREA CAZURILOR TRATATE

La ieşirea din spital, bolnavele au fost avertizate de posibilitatea unei recidive, care, dacă va surveni, trebuie observată în trimestrul următor externării. O recidivă a apărut după patru luni, iar alta după 6 luni, dar nici o bolnavă nu a avut un titru de gonadotrofine normal mai mult timp. O recidivă evolutivă mai mică de 3 luni după oprirea tratamentului a fost observată în 8 cazuri şi în 7 din ele un nou tratament a fost eficace. Şase din aceste bolnave care au recidivat prezentau o tumoare foarte întinsă care, fiind tardiv descoperită, prima remisie nu a fost obţinută decît cu dificultate. Au fost însă, şi recidive la bolnave care au răspuns rapid şi favorabil la tratamentul iniţial. În timpul supravegherii după tratament, bolnavele au trimis la laborator, pentru titrarea gonadotrofinelor radioimunologic, un eşantion de 10 ml de urină luat din diureza de 24 de ore, de două ori pe săptămînă, în primele săptămîni de supraveghere. Frecvenţa titrului este astfel redusă progresiv, cînd apare certitudinea că boala recidivează. După 2 ani, aceste titrări nu sînt efectuate decît la 4—6 luni. Bolnavele care nu au fost histerectomizate sînt rugate să informeze laboratorul asupra datelor menstruaţiilor în cursul primului an după externare, deoarece aceste noţiuni ajută la identificarea creşterii de gonadotrofină legată de ovulaţie.

Se cere bolnavei să evite orice sarcină timp de cel puţin un an şi mai bine doi ani de la sfîrşitul tratamentului.

Această precauţie se impune, deoarece se ştie că unele tumori s-au întins probabil în toată grosimea miometrului şi că riscul de ruptură uterină în timpul unei sarcini nu poate fi exclus.

Sfatul a fost urmat de majoritatea bolnavelor, doar unele au devenit gravide mai repede de 6 luni după sfîrşitul tratamentului. Din lotul cercetat, 16 bolnave au devenit gravide. Una dintre ele a avortat la 4 luni, o alta la 6 luni, dar 18 sarcini la alte 14 bolnave au fost duse la termen. Nu au fost complicaţii în timpul sarcinii şi cea mai mare parte au născut pe cale naturală, cu toate că unii obstetricieni au preferat cezariana.

Singura malformaţie comunicată pînă acum la aceste sarcini a fost spina bifidă la un copil a cărui mamă a fost tratată cu methotrexat şi 6-mercaptopurină.

O bolnavă care a avortat de 4 ori înainte de a avea un corioepiteliom a avut o sarcină dusă la termen după tratarea acestuia. Bineînţeles, după aceste sarcini, dozările repetate de gonadotrofină au fost efectuate pentru a exclude o boală trofoblastică nouă sau o recidivă a precedentei tumori.

Mai mulţi autori (Hertz, în 1967, Speilacy în 1965, Deimoulin în 1963, Freedman în 1962) au raportat observaţii în legătură cu sarcinile după tratamentul corioepiteliomului.

7.4.5. IMUNOLOGIA ŞI IMUNOTERAPIA CORIOEPITELIOMULUI

IMUNOLOGIE

Trofoblastul fiind de origine fetală, diferă de mamă atît din punct de vedere genetic cît şi antigenetic.

Realizînd astfel o grefă homologă, urmărim reacţia de respingere, în stadiul normal ca şi în stadiul tumoral.

Dacă nu se ştie încă pentru ce placenta este natural bine tolerată, s-a putut un moment explica toate şansele

regresiei spontane a metastazelor tumorilor trofoblastice, ca rezultat al unui conflict antigenetic.

Studiile lui Mathé (1967) au arătat că coriocarcinomul placentar este imunizant cu prezența de anticorpi serici care cresc în timpul evoluției în afara altor stimulenți antigenetici.

Toleranța prelungită la grefonul de piele al soțului indică foarte bine specificitatea relațiilor imunitare între bolnavă și grefonul de piele purtător de același fel de antigeni ca și coriocarcinomul placentar.

Această imunizare se poate exprima, fie printr-o imunizare de grefă, fie prin producerea de anticorpi serici care par deci să exercite un efect de „facilitare“ asupra grefonului provenit de la soț sau de la placentă.

IMUNOTERAPIA CORIOCARCINOMULUI

Aceste rezultate obligă la obținerea încercărilor de imunoterapie pasivă în folosul unei imunoterapii active specific. În statistica lui Bagshawe, un anumit număr de bolnave au primit una sau mai multe grefe de piele sau de preparate leucocitare de la soț, după eșecul chimioterapiei sau cînd evoluția persista în cursul acesteia.

La aceste bolnave, volumul tumoral a fost foarte redus, imunoterapia trebuind să permită eliminarea acestui rest de tumoare. Grefele de piele sau de leucocite au fost făcute la intervale de 3 săptămîni. La 3 bolnave, chimioterapia a fost oprită, iar excreția de gonadotrofine a devenit normală după circa 6 luni de la grefă. Ele au fost în remisie fără alt tratament timp de un an. Aceste rezultate încurajatoare sînt încă prea parțiale și necesită să fie urmărite, ca și imunizarea nespecifică prin BCG.

CONCLUZII

Corioepiteliomul este o tumoare rară, cu diagnostic histologic dificil, care își modifică prognosticul natural sub influența asociațiilor terapeutice preconizate de chimioterapia cu antimetabolice (Li, 1956). Tratamentul chirurgical cunoaște astăzi indicațiile sale exacte. Rezultatele

cele mai recente par să aducă noţiunea capitală de vindecare posibilă a unei tumori foarte maligne, cu restaurarea unei funcţii materne normale.

Istoria naturală a corioepiteliomului tratat oferă astfel cel mai bun exemplu de progres obţinut în terapeutica anticanceroasă.

URMĂRIREA BOLNAVELOR

Goldstein consideră Gravindexul un test imunologic cantitativ, adecvat în urmărirea bolnavelor atunci cînd gonadotrofinele corionice umane (HCG) depăşesc 5 000 U.I. în 24 de ore. Pentru nivelurile de gonadotrofină sub 5 000 U.I. în 24 de ore, excreţia gonadotrofinei urinare trebuie să fie determinată prin testul greutăţii uterine la şoareci, care determină gonadotrofinele totale, inclusiv FSH, LH şi HCG şi este exprimată în unităţi uterine la şoareci per 24 de ore (1,0 unitate uterină şoarece=0,1 dintr-o unitate internaţională de hormoni gonadotropi corionici). Acest test are avantajul că este capabil să deceleze chiar şi o cantitate atît de mică, ca 0,5 U.I. în 24 de ore (acest nivel de excreţie de gonadotrofină corespunde valorilor hipofizei anterioare şi indică absenţa totală a hormonilor gonadotropi corionici). După părerea lui Goldstein, valorile normale sînt mai mici de 200 unităţi uterine şoarece per 24 de ore la femeile cu ovare care funcţionează şi mai mici de 2 000 unităţi uterine şoarece la femeile castrate sau după menopauză. El consideră că excreţia de gonadotrofină urinară trebuie să fie normală 6 săptămîni după evacuare. După aceasta se efectuează determinări biologice la intervale lunare timp de 6 luni şi apoi la intervale de două luni, timp de alte 6 luni.

Hammond şi Parker remarcă faptul că HCG şi LH hipofizar reacţionează încrucişat, singura posibilitate de a-i deosebi fiind determinarea cantitativă (Midgley şi Jaffe au descris o metodă pentru a deosebi HCG şi LH prin tehnica filtrării gelului şi atestare radioimunologică). În laboratorul lui Hammond şi Parker, hipofiza normală va produce pînă la 4 unităţi internaţionale în 24 de ore de LH—HCG, dacă gonada este în stare de funcţiune şi

pînă la 20 unităţi internaţionale în 24 de ore, dacă gonada nu este în stare de funcţiune (la femei castrate sau după menopauză). Procedeul folosit este cel al determinării biologice a concentratului prin tehnica cîntăririi uterului de şoarece elaborată de Klinefelter, Albright şi Griswold.

Hammond şi Parker subliniază, de asemenea, că testele imunologice şi biologice curente necesită aproximativ 1 000 U.I. sau mai mult hormon gonadotrop corionic în 24 de ore, pentru a da un răspuns pozitiv. Pericolul bazării pe aceste teste, constă în faptul că pot exista bolnave în procent de 25—30, cu un titru de hormoni gonadotrofici corionici sub 1 000 U.I., deci pozitiv. Ei arată că dacă testul sarcinii este pozitiv, el este util, dar dacă este negativ, trebuie să se efectueze testul complet al hipofizei, pentru a se exclude boala trofoblastică persistentă. Atunci cînd s-a început controlul bolnavei, el trebuie continuat pînă cînd hormonul gonadotrop corionic s-a negativat total. Goldstein a adăugat că atunci cînd avem de-a face cu o femeie castrată sau în postmenopauză este indicat să se administreze stilbestrol 5 mg/zi, timp de o săptămînă, înainte de a ne putea pronunţa că titrul gonadotrofinei este normal la bolnavele din această categorie. Bagshawe şi colaboratorii au susţinut utilizarea unei testări radioimunologice pentru măsurarea hormonilor gonadotropi corionici.

Yen, Pearson şi Rankin au susţinut că o determinare imunologică cantitativă va fi satisfăcătoare atunci cînd titrul va fi la nivel scăzut. Ei afirmă că testarea radioimunologică pentru analiza cantitativă a hormonilor gonadotropi corionici serici a furnizat un indiciu sigur pentru activitatea tumorilor trofoblastice. În plus, acest tip de determinare necesită mai puţin timp şi este mai puţin costisitor decît determinările biologice şi evită necesitatea colectării urinii pe 24 de ore. Titrurile de hormoni gonadotropi corionici au constituit un mijloc rapid şi satisfăcător de diagnostic şi control terapeutic iniţial, întrucît nivelul hormonilor gonadotropi corionici este de obicei ridicat, iar valoarea absolută este relativ lipsită de importanţă pentru tratamentul clinic în această fază a bolii. Titrurile de hormoni gonadotropi corionici trebuie utilizate la început. Determinările imunităţii sau determinările

biologice trebuie utilizate cînd titrul de hormoni gonadotropi corionici devine negativ pentru a ne asigura că boala a fost eradicată. Goldstein și Reid sugerează urmărirea săptămînală a titrurilor de gonadotrofine pînă ce se normalizează; radiografii toracice la fiecare două săptămîni, pînă ce excreția de gonadotrofină devine normală, repetarea determinărilor gonadotrofinei la intervale lunare timp de șase luni (apoi la 2 luni, timp de 6 luni) și evitarea sarcinii timp de un an. Eastman și Hellmann au pretins că sarcina poate fi menținută fără risc dacă: titrul gonadotrofinei corionice rămîne negativ timp de 6 luni; evoluția normală este indicată prin menstruații normale regulate; dacă curbele de temperatură bazate sînt bifazice și frotiurile vaginale ovulatorii.

Goldstein și Reid au menționat că dacă, în orice moment după expulzarea unei mole, excreția gonadotrofinei urinare atinge un platou sau începe să crească, este prezent țesutul trofoblastic viabil. Șansele unei boli nemetastazice sau ale unei boli metastazice după sarcina molară cresc în proporție cu durata timpului necesar ca titrurile gonadotrofinei să atingă niveluri normale. Dacă este nevoie de patru săptămîni după examen, bolnava are o șansă de 20% să dezvolte un coriocarcinom. Dacă un nivel este încă crescut la 6—8 săptămîni, bolnava are o șansă de 40—60% să dezvolte această complicație.

Hammond și Parker citează drept criterii ale lor pentru instituirea tratamentului un diagnostic tisular de molă hidatiformă; un titru de hormon gonadotrop corionic care rămîne crescut 6 săptămîni după evacuare; un titru care indică o creștere de 10 ori în cursul intervalului de 6 săptămîni sau dacă apar metastaze în cursul intervalului de 6 săptămîni. Dacă bolnava are corioadenom destruens sau coriocarcinom, se efectuează o determinare, bolnava fiind imediat supusă tratamentului. Poate fi administrat tratament intermitent separat, fie cu methotrexat, fie cu actinomicină D.

— Control radiologic al toracelui pînă 3 luni de la diagnosticare.

Controlul HCG în fiecare lună timp de 6 luni; apoi la 2 luni timp de 6 luni; apoi la 6 luni.

Aplicarea contracepţiei timp de cel puţin 2 ani. Tratamentul este oprit cînd titrul de hormoni gonadotropi corionici devine normal. Agentul terapeutic este schimbat dacă titrul de hormoni gonadotropi corionici ajunge în platou după două serii, creşte de 10 ori sau apar noi metastaze. Agentul oncolitic este controlat prin utilizarea titrurilor săptămînale de hormoni gonadotropi corionici, radiografii toracice, examene chimice. Se consideră remisie după trei titruri normale de gonadotrofină efectuate săptămînal. Urmărirea constă din determinarea titrurilor gonadotrofinei în fiecare lună timp de încă 6 luni.

Hreschyshyn susţine că după evacuarea unei mole, bolnava trebuie urmărită cel puţin un an, preferabil doi, prin titrurile gonadotrofinei corionice. Chiuretajul trebuie repetat dacă 4—6 săptămîni după evacuare se produc hemoragii sau uterul este subinvoluat. Dacă nu se găseşte ţesut molar la chiuretaj şi persistă creşterea gonadotrofinei corionice, este de bănuit o tumoare trofoblastică extrauterină. Dacă titrurile scad este oportună aşteptarea. El susţine că dacă titrurile anormale de gonadotrofină corionică persistă nemodificate timp de două săptămîni sau dacă cresc, chimioterapia este tratamentul de elecţie.

Handrikse şi colab. se pronunţă în favoarea utilizării angiografiei pelvice în cadrul tratamentului bolii trofoblastice maligne şi au efectuat 100 de asemenea procedee între 1961 şi 1964. Ei consideră că dilataţia şi chiuretajul sînt contraindicate, din cauză că aceste manevre favorizează riscul diseminării tumorii prin emboli care se localizează la plămîni, iar operaţia poate fi asociată cu hemoragie gravă, impunînd efectuarea unei histerectomii de urgenţă. Un examen histologic negativ înseamnă eventual doar că tumoarea nu comunică cu cavitatea uterină sau a fost omisă cînd s-a făcut chiuretajul. Ei citează faptul că 5 bolnave cu boală trofoblastică malignă au avut chiuretaje normale din punct de vedere histologic.

După aspectul angiografic s-a putut observa dilatarea vaselor care irigă uterul şi anexele. În radiografiile iniţiale, arterele uterine erau dilatate la mai mult de 1 mm în diametru, uterul prezentînd un număr crescut de vase.

în majoritatea cazurilor de boală trofoblastică malignă se dezvoltă un șunt arteriovenos funcțional prin depozitele tumorale.

O altă dilemă o constituie distingerea unei sarcini normale după boala trofoblastică și progresul sau recidivarea tumorii. Samman și colab. au studiat lactogenul din placenta umană (HPL) prin determinarea radioimunității de-a lungul sarcinii. Ei au demonstrat o creștere precoce și marcată, care continuă pînă la naștere. Dimpotrivă, determinarea HPL din molă și coriocarcinom a evidențiat niveluri foarte scăzute, care persistă în cursul bolii. Yen, Pearson și Rankin însă, într-un articol ulterior, au subliniat că producția lactogenului placentar uman (HPL) de către neoplasmul trofoblastic este limitată și nu reflectă în mod necesar funcția totală a acestor tumori. Ei consideră că nivelurile lactogenului placentar uman sînt un indiciu mai puțin satisfăcător al activității neoplazice decît nivelurile hormonilor gonadotropi corionici ai acestor bolnave.

În trecut, tratamentul ar fi constat din histerectomie și iradieri sau în încercarea de a îndepărta o tumoare metastazică. Datele recente din registrul pentru corioepiteliom (Mathieu) publicate în 1963, indicau o supraviețuire de 5 ani după histerectomie în procent de 41,4. Supraviețuirea timp de 5 ani pentru bolnavele fără metastaze cunoscute în momentul intervenției chirurgicale a fost de 41,4%, dar supraviețuirea de 5 ani la un lot de 52 de bolnave cu metastaze cunoscute în momentul intervenției era de numai 19,2%.

În 1956, Li, Hertz și Spencer au raportat că MTX a produs remisiuni la trei bolnave cu tumoare trofoblastică metastazică, utilizînd 15—25 mg o dată pe zi, timp de 5 zile consecutiv. În 1961, Hertz a arătat rezultatele obținute pe 111 bolnave cu boală trofoblastică metastazică, din care 98 fuseseră tratate inițial cu MTX. Ei au observat că 46% au obținut o remisiune completă fără recădere pe o perioadă de 1—7 ani. Ross și colab., în 1965, au rezumat situația a 50 de bolnave tratate în cursul anilor 1961—1964, fie cu MTX singur, fie asociat de actinomicină D, în cazuri rezistente, și au constatat remisiuni la

76% bolnave cu coriocarcinom, plus 73% cu molă invazivă.

Fenomenele toxice ale tratamentului au fost urmărite prin analize hematologice zilnice, prin teste ale funcției hepatice — serum glutanilacetic acid, transaminaze (SGOT), serum glutamic piruvic transaminaze (SGPT) și fosfatază alcalină —, și evaluarea funcției renale (ureea sanguină, creatinina serică) cel puțin la două zile în cursul tratamentului activ. Tratamentul rareori a fost continuat sau reluat dacă s-a observat vreunul din fenomenele următoare: leucocite sub 3 000/mm^3; plachete (trombocite) sub 100 000/mm^3; numărul leucocitelor polimorfonucleare sub 1 500/mm^3; testele funcției hepatice anormale; testele funcției renale anormale. Tratamentul a fost continuat pînă cînd gonadotrofina s-a normalizat sau s-a produs lipsa de răspuns la tratament. După trei titruri normale consecutive, bolnava a fost externată din spital și urmărită prin titruri în serie.

Rose Hammond și Odell au comunicat rezultatele lor pe 44 de bolnave cu boală trofoblastică gestațională nemetastazică. Cu tratamentul chimioterapic s-au obținut remisiuni complete la 33 din 34 de bolnave care aveau antecedente de sarcini molare, trei din cinci bolnave cu sarcini la termen anterioare și toate cele cinci bolnave cu sarcini terminate prin avort. Două din cele trei cazuri la care chimioterapia a eșuat au răspuns la histerectomie și, de asemenea, grupul cu remisiuni induse chimioterapic nu a avut recăderi timp de peste 5 ani, în cîteva cazuri. Dintre bolnavele cu remisiune completă, 18 au avut una sau mai multe sarcini cu 14 copii născuți la termen, fără defecte manifeste, trei avorturi spontane, o naștere cu făt mort a cărei cauză a fost necunoscută și un deces după operație pentru corectarea tetralogiei Fallope. În nici un moment nu s-a constatat exacerbarea bolii sau vreo nouă tumoare trofoblastică.

Lewis s-a preocupat de factorii care influențează prognosticul la bolnavele cu boală trofoblastică gestațională metastazică. El a remarcat că cele mai favorabile criterii pentru un răspuns bun la chimioterapie este tratamentul efectiv la începutul bolii și un titru de gonadotrofină co-

rionică mai mic de 1 000 000 unități șoarece în 24 de ore. Sediul metastazelor este important. Bolnavele cu leziuni hepatice și cerebrale au răspuns slab la chimioterapie, spre deosebire de cele cu metastaze pulmonare, care au avut o evoluție bună.

Hreschychyn este în favoarea MTX ca medicament inițial de elecție. Doza sugerată de dînsul este 0,4 mg/kilocorp intramuscular, timp de 4 zile. Odată ce boala este stabilizată, el administrează tratamentul pe cale bucală. Serii repetate de cîte 4 zile sînt administrate la intervale de aproximativ 2 săptămîni. Mai înainte de a evalua răspunsul la medicație, bolnava primește cel puțin 3 serii în decursul unei perioade de 6 săptămîni. Dacă se înregistrează o micșorare a titrului gonadotrofinei corionice și o micșorare a dimensiunilor leziunilor decelabile, tratamentul continuă atît timp cît există dovada bolii și atît timp cît bolnava continuă să răspundă la tratament.

El subliniază că bolnavele care nu răspund după trecerea a șase săptămîni, în urma a cel puțin trei serii și cele care devin refractare sau dezvoltă o reactivare în urma unui răspuns inițial la MTX, trebuie tratate cu actinomicină D. Acele bolnave care nu răspund la methotrexat și actinomicină D pot fi considerate ca bolnave chirurgicale, dacă tumoarea poate fi exclusă.

Goldstein a subliniat că, deoarece poate exista o incidență de 5—10% recăderi în cursul primelor 3—6 luni, o serie terapeutică completă cu medicamentul sus-amintit trebuie administrată după ce se obține primul titru normal. Atunci cînd se produce o recădere, chimioterapia trebuie instituită din nou imediat.

Sung, Wu și Ho au folosit 6-MP în mod curent și acest lucru trebuie, de asemenea, luat în considerație.

Bagshawe a utilizat MTX și 6-MP și a realizat un regres total al tumorii la peste 85% din bolnavele sale.

Vinblastina a fost de asemenea utilă în cazurile în care methotrexatul a eșuat.

După cum am menționat, triplul tratament sugerat de Li — methotrexat, clorambucil și actinomicină D — a fost utilizat la bolnavele a căror tumoare s-a dovedit rezistentă, atît la methotrexat, cît și la actinomicină D.

Hammond și Parker au încercat să amelioreze rezultatele la bolnave selecționate cu prognostic nefavorabil. Acestea sînt bolnavele care înainte de tratamentul inițial au avut titruri de hormoni gonadotropi corionici peste 1 000 000 U.I. în 24 de ore, o durată a bolii mai mare de 4 luni, metastaze cerebrale sau hepatice sau sînt bolnave cu boală metastazică și au dobîndit o rezistență la toate formele de tratament convențional cu un singur agent. Ei au folosit un tratament combinat intensiv cu methotrexat, actinomicină D și clorambucil. Cu această formă de tratament, autorii au observat o serioasă atingere a măduvei și o mortalitate de 10—15%. Cînd se descoperă metastaze cerebrale sau hepatice se administrează simultan radioterapia. Doza de iradiere indicată este de 2 000 r în decurs de 5—10 zile, sub formă de iradiere totală. Ei pretind că aceasta permite deseori completarea chimioterapiei fără hemoragii majore din focarele metastazice.

Ei au evaluat în continuare locul pe care îl ocupă tratamentul chirurgical și chimioterapia adjuvantă la bolnavele fără metastaze care nu vor alți copii, la cele cu tumoare uterină persistentă, care dezvoltă rezistență la chimioterapia cu un singur agent și la cele cu metastaze controlate prin chimioterapie, dar care au o tumoare uterină persistentă. Se începe un tratament standard cu methotrexat asociat cu actinomicină D în cursul unei serii de 5 zile, iar bolnava este operată a treia zi. Este controlată în continuare. În plus, acești cercetători au utilizat arteriografia pelvică pentru a diagnostica boala trofoblastică și infuzia chimioterapică regională, pentru a trata bolnavele cu boală pelvină persistentă. Tratamentul este administrat prin pompe de infuzie, care administrează zilnic methotrexat sau actinomicină D. Singura boală care poate complica tratamentul infuzional este tromboflebita.

Metastazele pulmonare beneficiază de radioterapie. Radioterapia și cobaltoterapia au o acțiune remarcabilă asupra metastazelor pulmonare și se prelungesc pînă la îndepărtarea radiologică a imaginii. Într-un caz citat de Bret, recidiva pulmonară unică a reapărut sub forma unei pete reziduale persistente, care a fost interpretată la început ca o cicatrice. Instituind terapia cu cortizon, s-au asociat aproape totdeauna H-365, și muștaruri cu azot. În-

trebuinţarea ametopterinei a fost salvatoare în acest caz, ca toate cazurile pulmonare.

Recentele publicaţii insistă asupra rolului chirurgiei toracice în metastazele pulmonare solitare, care sînt excepţionale, asemenea cazuri fiind descrise de Varangot şi Lebrigand. Aceşti autori au rezultate favorabile. Actualmente, celelalte metastaze viscerale, nu sînt decelabile, dar, se pare, beneficiază de asemenea de radioterapie. În ceea ce priveşte metastazele accesibile examenelor, cum sînt tumorile vaginale mai mult sau mai puţin largi, excizia lor dă bune rezultate.

Muraska (Moscova) arată într-o comunicare că în ultimii zece ani s-au obţinut succese încurajatoare în tratamentul complex al corioepiteliomului uterin cu metastaze pulmonare, prin terapie radiantă, hormonală şi aplicarea unui şir de mijloace antitumorale şi a unor metode chirurgicale.

Greşelile de diagnostic în recunoaşterea metastazelor pulmonare ale corioepiteliomului se strecoară în primul rînd la începutul îmbolnăvirii, cînd simptomatologia se exprimă carenţial şi apar cu precădere elemente ale procesului pulmonar. În cazuri asemănătoare, corioepiteliomul uterin rămîne nedepistat şi bolnavele sînt tratate pentru inflamaţie pulmonară numai pe baza simptomelor ca: temperatură crescută, tuse, hemoptizie, dureri toracice, dispnee.

Înainte de toate trebuie să subliniem că în cazul metastazelor pulmonare ale corioepiteliomului nu există un început tipic, caracteristic pneumoniei. Simptomele de bază ale bolii se dezvoltă relativ încet, timp de săptămîni. Astfel, în multe cazuri, temperatura se ridică de la cifrele subfebrile la cele febrile numai la sfîrşitul celei de a 3-a — a 5-a săptămîni de spitalizare şi numai la unele bolnave temperatura maximă se instaurează în 48 de ore de la începutul fenomenelor de metastază pulmonară. Gradat, creşte intensitatea tusei, combinată repede cu hemoptizie. Hemoptizia în cazul metastazelor pulmonare ale corioepiteliomului, poate fi o urmare a lezării vaselor pulmonare de către tumoare sau a infarctelor pulmonare care s-au dezvoltat după metastază în vasele pulmonare

ale maselor trombotice migrate din uter. În ultimele cazuri, hemoptizia s-a combinat cu alte semne ale infarctului, dureri violente toracice, cu creşterea temperaturii etc. După datele clinice, infarctul pulmonar se evidenţiază la majoritatea bolnavelor, iar după rezultatele necropsiei se găsesc la 4 din 6 simptomele de bază ale infarctului pulmonar (dureri toracice şi frecături pleurale) cu localizare uneori bilaterală, de aceea intensitatea durerii este exprimată în grade diferite. Intensitatea reacţiilor dureroase depindea adesea, în mare măsură, de caracterul procesului patologic în pleură.

În cazul infarctului pulmonar, durerea intensivă iniţială se reduce cu timpul, iar în cazul lezării pleurei, intensitatea durerii creşte.

Dereglarea funcţiei respiratorii depinde în mare măsură de gradul reacţiilor dureroase şi al dereglărilor hemodinamice. În cazul durerilor acute în regiunea toracică s-a observat o respiraţie accelerată: pînă la 30—40—60/minut. Dispneea se micşorează o dată cu scăderea durerii. Prin analize fizice obiective, în cazul metastazelor pulmonare ale corioepiteliomului, s-a evidenţiat o simptomatologie carenţială. De aceea, a atras atenţia asupra sa faptul neconcordanţei între gravitatea bolii şi datele metodelor fizice de cercetare.

Simptomele metastazelor pulmonare ale corioepiteliomului au următoarele caracteristici: perioada stării grave alternează cu scurte perioade de bine, caracterizate prin scăderea temperaturii, tusei, hemoptiziei, a durerilor toracice şi a dispneei. După o perioadă scurtă, scăderea intensităţii simptomelor bolii este înlocuită cu intensificarea tusei, dispneei, hemoptiziei şi cu creşterea temperaturii pînă la cifrele cele mai mari. Tratamentul cu doze masive de medicamente antiinfecţioase nu a avut efect, ceea ce, din punctul nostru de vedere, are de asemenea o importanţă mare în diagnosticul metastazelor pulmonare ale corioepiteliomului.

8. IMPORTANȚA OVARELOR CHISTICE PALPABILE

Detectarea lor prin examinare internă este dificilă uneori și nu prezintă încredere. Confirmarea poate fi făcută cu certitudine numai cînd s-a făcut celiotomie sau laparoscopie. Dovada precisă a ovarelor chistice palpabile a fost găsită în 9 din 27 de cazuri. Ovarele chistice mărite în mod persistent sînt un semn care trebuie privit cu suspiciune, reflectînd activitatea trofoblastică.

9. TRANSFUZIA SANGUINĂ

Transfuzia sanguină este de o valoare extremă în evacuarea tuturor molelor. Cantitatea variază de la 0,284 la 1,568 l; în circumstanțe speciale pot fi necesare transfuzii suplimentare.

În timpul evacuării molelor cu volum mare trebuie prevenită hemoragia excesivă. Aceasta se realizează numai prin folosirea perfuziilor de sintocinonă, care contractă miometrul. La început, evacuarea trebuie să se restrîngă la țesutul situat la mijlocul cavității, departe de peretele uterin.

10. EFECTUL TERATOGEN

Se recunoaşte unanim că a cerceta medicamentele ca agenţi teratogeni este o sarcină complicată. Karnofsky a susţinut că problema este şi mai dificilă în cazul agenţilor chimioterapici anticanceroşi, întrucît aceştia sînt utilizaţi terapeutic în doze aproape toxice.

Perioadele embrionare critice sînt implantarea şi organogeneza, în cursul primului trimestru, iar medicamentul trebuie să fie prezent în legătură cu aceste episoade specifice, pentru a putea avea drept rezultat un efect semnificativ, cauzînd fie distrugerea totală a produsului de concepţie, fie dezvoltarea unor defecte, dacă embrionul supravieţuieşte.

Rezultatele studiilor pe animale de laborator nu au o legătură certă. Ele nu pot fi extrapolate la om. Karnofsky subliniază că fiecare specie îşi are funcţiile sale placentare caracteristice, statutul său endocrin matern, diferenţierea biochimică embrionică şi organogeneza funcţionînd pe baza unei scheme de tip propriu, în funcţie de interrelaţiile care sînt în schimbare. De asemenea, doza medicamentului pe kilocorp este deseori mai mare decît doza terapeutică recomandată la om. El susţine că mecanismul de acţiune al unui medicament la un nivel subcelular, celular şi organic trebuie să fie pus în legătură cu informaţia detaliată privind fiziologia mamei, funcţia placentară şi dezvoltarea embriologică.

Studiile privind efectele teratogene ale agenților chimioterapici la oameni sînt relativ rare. Tuchman-Duplessis relatează că acțiunea teratogenă a compușilor anticanceroși asupra fătului uman a fost dovedită numai în cazul mileranului, clorambucilului, ciclofosfamidei și aminopterinei. El presupune că acest lucru s-ar datora faptului că efectul teratogen al unui compus este dificil de decelat. Remarcabile sînt lucrările lui Tiersch în care aminopterina, un antifolic, a fost administrată la 12 femei în cursul săptămînilor a 3-a — a 8-a de gestație, provocînd nașterea spontană în decurs de 5—17 zile, precum și investigațiile lui Warkany consacrate efectelor teratogene ale antifolicilor.

Stutzman și Sokal fac o trecere în revistă a 86 de cazuri în care s-au administrat medicamente anticanceroase în cursul sarcinii. Din 58 de cazuri, în primul trimestru, 26 au avut drept rezultat avorturi, iar 9 au prezentat malformații.

Din aceste bolnave, 6 au primit methotrexat în cursul sarcinii și nu s-a observat nici o anomalie și nici un avort. Trei bolnave au primit această substanță în cursul primului trimestru, 21 au primit 6-MP, 6 fiind în trimestrele I și II ale sarcinii, două în trimestrul III, cu date insuficiente asupra celorlalte cazuri. Nu s-a raportat la aceste bolnave nici o malformație. Medicamentul s-a utilizat pe paciente cu leucemie acută, care nu ar fi supraviețuit dacă el nu ar fi fost administrat. VLB a fost folosit la 4 bolnave, dintre care 2 se aflau în trimestrul I și nu s-a observat nici o lezare fetală. Citoxanul dat în primul trimestru unei bolnave a fost asociat cu multiple anomalii congenitale. A existat, de asemenea, un caz în care anomaliile congenitale multiple au urmat administrării clorambucilului dat în trimestrul I.

Un caz recent prezentînd interes este cel descris de Milunsky și Graef. La un copil născut totuși după utilizarea de MTX 2,5 mg/zi, timp de 5 zile, între a 8-a și a 10-a săptămînă de gestație în vederea provocării avortului, s-au semnalat multiple anomalii congenitale, printre care absența osului frontal, sinostoza lambdoidă și a suturii coronare, numeroase coaste anormale, sindactilie bi-

laterală parţială la degetele 3 şi 4, nici un deget la piciorul drept şi un deget la piciorul stîng.

În ciuda faptului că în numeroase cazuri agenţii terapeutici au fost lipsiţi de riscuri, Stutzman şi Sokal pretind că aceste medicamente trebuie evitate în cursul sarcinii, exceptînd cazul în care ele ar salva viaţa, cum se întîmplă la bolnavele cu leucemie. Dacă se produc asemenea situaţii, în cursul primului trimestru trebuie să se instituie doze micşorate sau tratament intermitent ori de cîte ori este posibil.

Importanţa diagnosticului acestor simptome creşte prin raportarea lor la simptomele nepulmonare. În acestea, în primul rînd, trebuie să includem dereglarea ciclului menstrual constatat la toate bolnavele (trebuie acordată o mare atenţie dereglării ciclului menstrual, în diagnosticul metastazelor pulmonare ale corioepiteliomului, mai ales dacă aceasta se continuă cu hemoptizie).

În felul acesta, ţinînd cont de simptomele enumerate, pulmonare şi extrapulmonare ale bolii, devine posibilă diagnosticarea metastazelor pulmonare ale corioepiteliomului după datele clinice, de cercetare roentgenologică şi hormonală (Musina, Bagshawe şi Ganett). În unele forme, în anumite stadii ale dezvoltării metastazelor pulmonare ale corioepiteliomului, este posibilă recunoaşterea doar pe baza analizei simptomelor general clinice ale bolii.

În literatură sînt descrise cazuri în care corioepiteliomul s-a dezvoltat pe ramificaţiile arterei pulmonare, fără să crească pe parenchimul pulmonar. La aceste bolnave se instalează rapid cianoza şi dispneea.

David H. von Thiel şi Griff T. Ross de la Institutul naţional de cancer Bethesda, Maryland, au analizat 88 de sarcini la 50 de femei care au fost tratate mai înainte pentru neoplasme trofoblastice gestaţionale cu agenţi chimioterapici. Nu s-a observat nici o creştere a procentului în atingerea fetală, anomalii congenitale sau sarcini complicate, sugerînd că aceste droguri nu ating ovocitele umane în dozele şi perioadele de timp folosite.

Mulţi agenţi citotoxici utili în chimioterapia neoplazică sînt teratogeni la animalele şi la femeile care primesc

Tabelul VIII

Terapia medicală a corioepiteliomului
(după Vecchietti și colab., 1967)

	Chimioterapie singură				Chimioterapie + terapie tradițională				Total			
	Nr. cazuri	Rezultate			Nr. cazuri	Rezultate			Nr. cazuri	Rezultate		
		+	±	–		+	±	–		+	±	–
Pînă în 1963	107	49	21	37	121	63	9	49	228	112	30	86
Procente	—	45,79	19,62	34,54	—	47,36	6,70	44,36	—	46,66	12,50	40,00
Din 1963 pînă azi	276	166	49	61	239	131	32	76	515	297	81	137
Procente	—	56,65	17,31	21,55	—	53,46	13,06	31,02	—	56,25	15,34	25,94
Total	383	215	70	98	360	194	41	125	743	409	111	223
Procente	—	55,12	17,94	25,12	—	51,32	10,84	35,71	—	53,25	14,45	30,30

Tabelul IX

Medicamente	Rezultate			
	Remisiuni totale permanente	Remisiuni parțiale tranzitorii	Nici un rezultat	Nr. de cazuri
Antimetabolici (singuri sau în asociație reciprocă):				
Ametopterină	163 (54,88%)	33 (11,11%)	99 (33,33%)	295
6-mercaptopurină	62 (56,39%)	25 (22,7%)	23 (20,90%)	110
6-azauridină			1	1
Total:	225 (55,14%)	58 (14,21%)	123 (30,14%)	406
Otrăvitori ai fusului mitotic:				
Vincaleucoblastină*	4 (10,81%)	20 (54,05%)	13 (35,13%)	37
Podofilină	1			1
Antibiotice:				
Actinomicină D	63 (56,75%)	7 (6,31%)	41 (36,98%)	111
DON	3		8	11
Sarcolizină			28	28
Alchilanți radiomimetici*	2	—	4	6
Derivați hidrazinici*	1	—	—	1
Frenatori, hipofizari estrogeni, anarogeni etc.	Rezultate dubioase sau doar negative.			

* În asociere cu antimetabolici ai acidului folic.

aceste droguri la începutul sarcinii. Deși folosirea acestor substanțe a sporit, la tînăra femeie există puține date privind efectele acestor agenți asupra ovocitelor mamifere și asupra riscului posibil pentru mamă și făt într-o sarcină următoare.

Agenţii citotoxici folosiţi şi orarele dozajelor au fost după cum urmează:

Agenţi simpli:

— Methotrexat ametopterina, antagonist al acidului folic 20—25 mg/zi, intramuscular, timp de 5 zile;

— Actinomicina D, 8—10 mg/zi, intravenos, timp de 5 zile;

— Vinblastina 2—5 mg de două ori pe zi, intravenos, pentru 3 zile;

— Muştar azot (nitrogen mustard) 0,4 mg/kilocorp intravenos, o doză unică;

— 6-diazonorleucină, 15—30 g/zi, oral, timp de 33 de zile.

Agenţi multipli:

— Actinomicina D, 10 mg/kilocorp/zi, intravenos, timp de 5 zile şi clorambucil, 10 mg/zi, oral, timp de 5 zile;

— Methotrexat, 20—25 mg/zi, intravenos, timp de 5 zile şi clorambucil, 10 mg/zi, oral, timp de 5 zile.

Au fost descrise detaliile regimurilor de tratament, incluzînd metodele folosite pentru supravegherea răspunsului şi criterii de diagnoză şi menţinerea remisiei.

David H. von Thiel a arătat că din 91 de femei studiate, 38 aveau neoplasme metastazice şi 53 aveau ţesut trofoblastic limitat în mod vizibil la uter şi la pelvis; 50 din aceste femei au rămas gravide.

Din 41 de femei care au rămas gravide, 10 au folosit contraceptivi orali sau mecanici. Patru aveau motive ginecologice rezonabile pentru infertilitate şi 27 nu au fost studiate în legătură cu infertilitatea.

Cele 50 de femei care au conceput au avut 88 de sarcini, care s-au terminat cu 71 de copii vii la termen (81%), 15 avorturi spontane (17%) şi 2 naşteri de copii morţi (2%). Vîrstele celor 71 de copii vii erau cuprinse în gama de la 1 la 10 ani.

Dozele cumulative de droguri primite au fost comparate între femeile care au conceput şi acelea care nu au reuşit să rămînă gravide. Rezultatele sînt arătate în tabelele VIII şi IX. Tendinţa aparent minoră în legătură cu fertilitatea faţă de doza cumulativă a chimioterapiei din tabelul VIII nu se confirmă atunci cînd se examinează

experienţa totală din tabelele de mai sus. Pacienta care a primit doza cea mai mare de chimioterapice, care a constat din 8 reprize de methotrexat, 6 reprize de actinomicină D, trei reprize de triplă terapie şi o repriză de 6-diazonnorleucină (33 de zile), precum şi 2 000 r de iradiere a creierului integral, a avut 2 sarcini normale şi 2 copii normali.

Cele 17 avorturi, plus feţii morţi s-au produs la 13 femei, avînd un total de trei avorturi spontane. Nu este vizibilă nici o corelaţie între cantitatea terapiei şi atingerea fetală.

Complicaţiile fetale suferite la grupul de 50 de femei analizat dintr-un total de 88 de sarcini au inclus: retenţie sodică, fiind necesare diuretice la două (2,4%), hemoragie datorită probabil dezlipirii parţiale a placentei la două (2,4%), haperemisis gravidarum la una (1,4%) şi hemoragie *post partum* la cinci (5,7%) datorită placentei accreta la trei (3,4%).

Produsele acestor sarcini au fost normale, cu excepţia unui copil cu sindromul Pendred (singurul copil anormal al pacientelor cu boală metastazică), un copil cu tetralogie Fallope şi un copil cu hemangioame multiple, eczemă şi strabism. Un copil născut mort a fost găsit fără peretele abdominal anterior şi cu numeroase alte anomalii congenitale. Nici unul din avorturi sau alţi copii născuţi morţi nu au avut anomalii mari.

Bolnavele care au primit agenţi chimioterapici înainte de concepţie au oferit posibilitatea de a examina efectele acestor agenţi asupra ovocitului uman. Rezultatele sarcinii la femeile netratate sînt bine documentate de Stickle şi Bierman şi colaboratorii, care au raportat că 30% din toate sarcinile erau, fie avortate, fie născuţi morţi.

Bierman a raportat că 30% din născuţii morţi au defecte congenitale şi că unul din cei doi copii născuţi morţi ai pacientelor sale a avut defecte congenitale multiple. Acest autor a observat de asemenea că la vîrsta de 2 ani, 21% din copii aveau diferite defecte congenitale, 10% din ei avînd nevoie de servicii speciale medicale şi educative. 68 de copii au vîrsta de 2 ani sau mai mult şi este greu de a recunoaşte cu uşurinţă defectul congenital, dintre



care numai doi copii au necesitat pînă acum îngrijiri medicale pe termen lung, unul pentru tetralogie Fallope și unul pentru surzenie. Ekelund și colaboratorii au găsit o incidență a malformațiilor minore de 9,6% și a malformațiilor majore de 3,3% într-un studiu prospectiv recent a peste 6 200 copii urmăriți de la vîrsta de un an.

Este interesant să se mediteze asupra absenței vizibile a oricărui risc sporit semnificativ pentru mamă și făt în acest stadiu. Fătul uman este foarte susceptibil la agenții teratogeni, ca de exemplu, rubeola, toxoplasmoza, iradiația și alți agenți sau forțe în cursul primului trimestru. Nici una din paciente nu a fost tratată în timpul sarcinii și sarcina a fost interzisă pentru întregul an care urma expunerii la acești agenți.

Există multe date care ar sugera că methotrexatul și actinomicina D sînt mult mai eficiente în timpul sintezei celulare de DNA. Celulele din „stadiul de repaus“ sînt relativ rezistente la acești agenți. Perioada de anticoncepție forțată ar putea favoriza anomalii ale ovulelor. Este de asemenea posibil ca numai ovocitele dintr-un folicul în dezvoltare să fie suficient de active din punct de vedere metabolic pentru a fi vătămate și că un an de anticoncepție permite numai foliculelor și ovocitelor nemature și inactive să persiste și să producă gameți.

Există posibilitatea ca mutațiile datorite chimioterapiei să fi fost prezente, dar nedetectate. Cele mai multe mutații sînt recesive și, prin urmare, nu sînt detectate cu ușurință, producîndu-se mutații mai frecvent la sexul masculin. Pentru a răspunde acestei chestiuni vor fi necesare mai multe observații generale.

NOTA — *Nitrogen mustards* sînt o clasă de compuși importanți
în tratamentul cancerului. Sulful din molecula iperitei.
care este sulfură de etil diclorată, este înlocuită cu un
azot amino, astfel că nitrogen-muștarurile (nitrogen
mustards) tipici sînt alchilamine halogenate, de exemplu,
metil bis (2 cloretil) amina $(CH_2—ClCH_2)_2—NCH_3$. Una
dintre cele mai pline de speranță este trietilenfosfor-
amida. Medicamentul „Maleran“ sau 1,4-dimetilsulfon-
oxibutan $(—CH_2CH_2OSO_2CH_2)_2$ este oarecum similar ca
structură și s-a arătat promițător în cercetarea can-
cerului.

11. PROBLEME ETICE ALE TRATAMENTULUI ANTICANCEROS

Problemele etice ale experimentării pe om au fost mereu în atenția cercetătorilor, iar astăzi ele se bucură de o atenție deosebită.

Au fost investigate numeroase aspecte ale problemelor. Freund a subliniat importanța consimțămîntului voluntar în societățile capitaliste. Blumgart a accentuat asupra diferenței dintre relația medic-bolnav, care este o alianță terapeutică și relația experimentator-subiect, care este o alianță științifică. El consideră că în tratamentul clinic al unui bolnav, avantajele scontate trebuie să cîntărească mai greu decît riscul evaluat. Relația investigator-subiect trebuie să fie condusă după concepția consimțămîntului în deplină cunoștință de cauză și după preceptele codurilor de la Nürenberg și Helsinki.

Codul de la Nürenberg cere pricepere în cel mai înalt grad și atenție în toate etapele experimentării pe om și în repetate rînduri îl avertizează pe medic să împiedice lezările inutile ale pacientului său. Declarația de la Helsinki întărește avertismentul conținut în codul de la Nürenberg. Knock ne amintește succint un dicton latin — *Primum non nocere* — În primul rînd să nu faci rău.

Lucrările Academiei noastre de Științe Medicale privind farmacologia clinică au evidențiat superioritatea deontologiei noastre socialiste.



12. CONCLUZII FINALE

Luce Bodey şi Frey au remarcat că, pentru clinician, dimensiunile tumorii reprezintă un criteriu al eficienţei chimioterapiei, întrucît o reducere de 90% din numărul celulelor neoplazice are deseori drept rezultat dispariţia clinică a tumorii. Totuşi, există celule tumorale în cantitate de 10^{10}—10^{11} la un bolnav mijlociu cu cancer metastazic şi, întrucît reducerea funcţională a celulelor tumorale mai curînd decît numărul absolut de celule este ceea ce rămîne constant în cadrul unui tratament anumit, o regresie completă datorită unei distrugeri de 90% celule tumorale marchează doar începutul, iar nu sfîrşitul tratamentului efectiv.

Producerea gonadotrofinei corionice de către un număr foarte mic de celule neoplazice oferă chimioterapeutului un indiciu extrem de important pentru continuarea tratamentului. Acest curs este continuat pînă ce titrul hormonal devine normal.

Acest lucru se întîmplă probabil atunci cînd sînt distruse toate celulele neoplazice.

O asemenea abordare este în mare parte răspunzătoare de succesul înregistrat în vindecarea coriocarcinomului. Din nefericire, aceasta este singura boală neoplazică cunoscută cu un *marker* cantitativ pentru un număr subclinic de celule maligne.

Luce Bodey şi Frey au trecut în revistă eforturile din cursul ultimilor trei decenii. Ei au amintit trecutul, cînd nu exista decît morfina, comentînd situaţia prezentă, în care se poate trata cu anumite medicamente şi sînt şanse de a realiza un control pe termen îndelungat.

Trebuie, însă, să fim conştienţi de faptul că nici o formă de tratament, fie el chirurgical, radioterapeutic, citotoxic sau indiferent de ceea ce ne rezervă viitorul, nu va fi de ajutor dacă noi, medicii, nu vom fi conştienţi şi nu vom fi sensibili faţă de toate necesităţile bolnavilor noştri.

Aşa cum a declarat destul de elocvent Graham pe cînd era student în medicină: „Dacă un medic vrea să vindece, atunci, ca om, el nu trebuie să fie nepăsător".

Pentru a evidenţia mai bine superioritatea tratamentului chimioterapic (sau cînd a fost indicat chimiochirurgical), redăm tabloul clinic a trei cazuri de corioepiteliom, rezultat din cercetarea noastră efectuată în cadrul Clinicii Polizu cu ocazia pregătirii tezei de doctorat.

Cazul 1. Bolnava U. L., în vîrstă de 43 de ani, căsătorită, din mediul urban, casnică. S-a internat la data de 4. I. 1966 pentru precizare de diagnostic după un avort în antecedente.

Antecedente: 3 avorturi spontane sub luna a III-a de sarcină.

Istoric: la 14. XII. 1965 a fost chiuretată la un spital din provincie pentru hemoragie gravă (probabil sarcină molară). La internare în spitalul nostru prezenta anemie, iar examenul ginecologic indică un uter mărit de volum, cît o sarcină de 6 săptămîni, consistentă, păstoasă şi ambele ovare tumefiate, palpabile.

Examenul paraclinic: anemie cu hemoglobină 62%.

Reacţia de sarcină Galli-Mainini este pozitivă.

Gonadotrofinele serice = 25 000 unităţi broască.

Chiuretajul biopsic extrage fragmente de mucoasă hiperplazică, iar examenul histopatologic indică: fragmente voluminoase de ţesut decidual cu necroză fibrinoidă şi infiltrat inflamator; vilozităţi coriale parţial în necrobioză şi necroză, parţial în distrofie edematoasă a corionului şi proliferarea epiteliului trofoblastic în limitele histologice benigne.

Repetarea gonadotrofinelor serice la 7 zile după chiuretajul bioptic indicînd valori foarte ridicate, 320 000 unități broască, se decide intervenția chirurgicală după prealabila reechilibrare cu transfuzii de sînge și vitaminoterapie.

La data de 2. II. 1966 se practică colpohisterectomie totală lărgită tip Wertheim; intraoperator se constată un uter mare cît o sarcină de 12 săptămîni, violaceu, moale, cu o tumoretă subseroasă pe marginea stîngă, sub inserția ligamentului uteroovarian, cît o alună, de culoare violacee. Ovarul stîng mărit cît o nucă verde. Intraligamentar, în stînga, un infiltrat tumoral cît o mandarină, foarte vascularizat și friabil, care se întinde spre vezică și suburetral. În ligamentul uterosacrat stîng, de asemenea, un infiltrat care se întinde către foițele mezosigmoidului.

Evoluție postoperatorie bună, fiind necesare două transfuzii de sînge pentru corectarea anemiei.

Examenul histopatologic al piesei pune în evidență un corioepiteliom.

Bolnava s-a reinternat la 27. IV. 1966 (la 2 luni după operația precedentă) pentru retenție acută de urină incompletă, hematurie, stare de șoc hemoragic.

Examenul obiectiv arată un abdomen mărit de volum, cu o tumoare în hipogastru, care se întinde pînă la ombilic, mată la percuție, alunecoasă la palpare. Cateterizarea vezicală duce la eliminarea a 500 ml urină hematurică cu cheaguri.

La tactul vaginal se găsește periuretral o tumoretă de 6—7 cm diametru, probabil metastază după coriocarcinom. Se practică de urgență cistostomie pe cale abdominală.

Starea generală se ameliorează sub tratament medicamentos; se transferă la Institutul oncologic pentru continuarea tratamentului.

Cazul 2. Bolnava O.I., de 22 ani, agricultoare, s-a internat în serviciul nostru la data de 10. IV. 1969 pentru pierderi de sînge prin vagin și dureri în hipogastru.

În antecedente: o naștere normală, două avorturi la cerere.

Din istoricul bolnavei reiese că aceasta, în urma unei sarcini cu sîngerare mare, este internată la spitalul din

Roşiori de Vede, unde se practică un chiuretaj uterin, cu care ocazie se constată o sarcină molară.

Se externează.

După 4 zile începe să piardă sînge cu cheaguri în cantitate apreciabilă. Se reinternează la spitalul din Roşiori de Vede, care o trimite la spitalul Polizu, cu diagnosticul de corioepiteliom.

La examenul local, organele genitale externe de aspect normal, col întredeschis, violaceu, prin care pierde sînge roşu. Corp uterin mărit de volum, cît un cap de făt, păstos, sensibil la mobilizare. Ambele zone anexiale sensibile difuz.

Examenele de laborator arată: 3 730 000 hematii/mm^3, 69% hemoglobină, 26% hematocrit, 18/1 h şi 30/2 h VSH.

Reacţia biologică de sarcină pozitivă. Gonadotrofinele serice la 9 zile de la internare sînt de 40 000 unităţi broască.

La data de 15. IV. 1969 s-a procedat la chiuretaj bioptic. Examenul histopatologic indică fragmente de ţesut epitelial, trofoblastic (citotrofoblastic şi sinciţiotrofoblastic) sub formă de plaje cu polimorfism moderat pe ambele linii celulare. Nu se văd vilozităţi corionice constituite. Fragmente de ţesut decidual în necrobioză şi fragmente de miometru hipertrofiat, cu bogat infiltrat inflamator disecant. Concluzia examenului histopatologic este de proces hiperplazic cu caracter blastomatos al epiteliului corionic.

Radiografia pulmonară nu indică prezenţa de noduli metastazici. Pe baza acestor date s-a administrat tratament cu methotrexat cîte 5 mg, sub controlul tabloului sanguin, pînă la un total de 60 mg.

La data de 19. VI. 1969 s-a practicat histerectomie totală cu anexectomie dreaptă. Intraoperator s-a găsit un uter de volum crescut, cît o sarcină de 4—5 săptămîni, cu zone violacee pe ovarul drept şi cîteva granulaţii violacee pe seroasa peretelui posterior uterin.

Evoluţia postoperatorie bună. Tratamentul anemiei hipocrome cu perfuzie de sînge.

Examenul histopatologic efectuat ulterior pe piesa de histerectomie asupra unor secţiuni seriate a indicat prezenţa unor zone de ţesut trofoblastic intramiometrial.

Urmărită din 6 în 6 luni, gonadotrofinele serice au fost în limite normale.

Radiografia pulmonară efectuată ulterior este normală.

La 2 ani după intervenţie nu prezintă modificări patologice (ultimul control efectuat în octombrie 1971).

Cazul 3. Bolnava V. E., de 28 ani, din mediul rural, internată în maternitatea Polizu la 19 octombrie 1971. Este

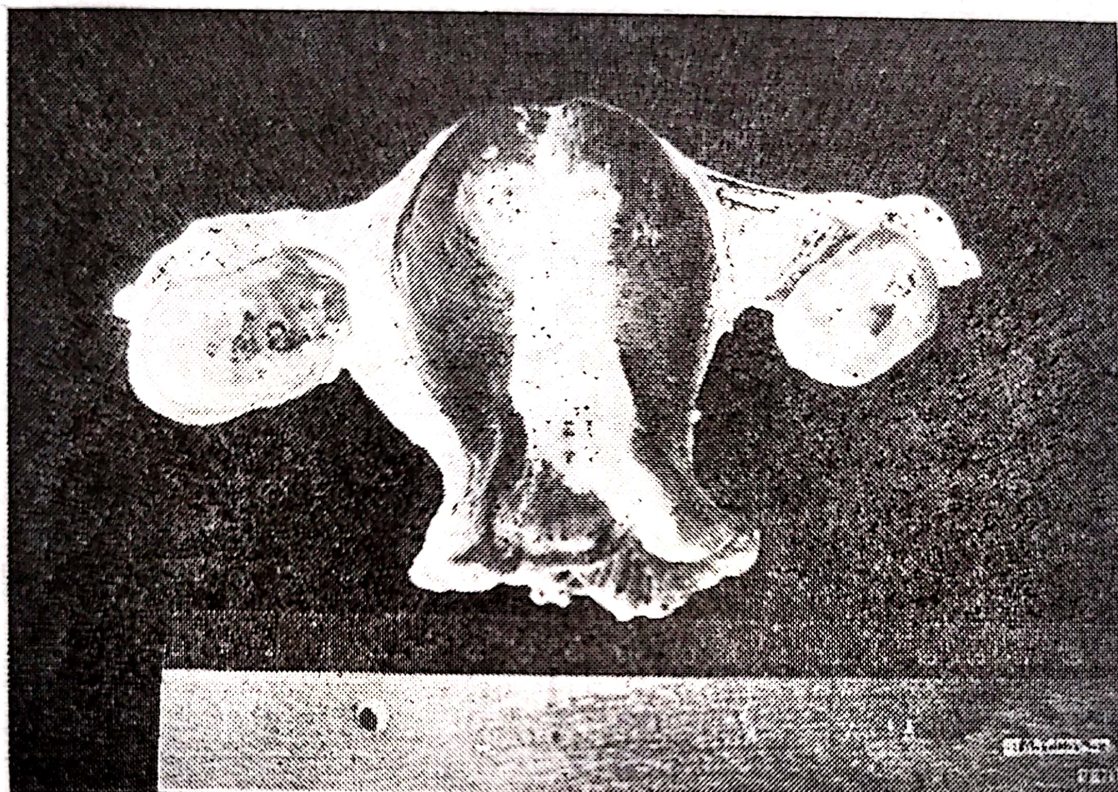


Fig. 28. Corioepiteliom. Piesă macroscopică. (colecţia Spitalului clinic de obstetrică şi ginecologie Polizu).

adusă cu salvarea de la maternitatea Tîrgovişte, cu diagnosticul: corioepiteliom, metastaze pulmonare.

Motivele internării: metroragie, dureri lomboabdominale, hemoptizie în urmă cu 2 săptămîni.

Antecedente obstetricale: două naşteri, trei avorturi la cerere, un avort spontan luna a II-a în anul 1970. I se practică primul chiuretaj uterin la maternitatea Corabia, în februarie 1970, pentru avort spontan luna a II-a. În octombrie 1970 pierde sînge prin vagin, cu caracter neregulat şi este chiuretată a doua oară, fiind internată la aceeaşi maternitate.

În iunie 1971 se depistează leziuni pulmonare suspecte de tuberculoză şi este internată la spitalul de tuberculoză Mănăstirea Dealu, judeţul Dîmboviţa. În iulie 1971,

prezentînd metroragie abundentă, este transferată la maternitatea din Tîrgovişte, unde i se practică al treilea chiuretaj uterin, în scop hemostatic şi bioptic.

Buletinul histopatologic 10 164 din 1971 arată cheaguri fibrinohematice şi ţesuturi necrozate. Nu se poate stabili diagnosticul de organ şi leziune. În timpul internării în maternitate prezintă hemoptizie rebelă şi este retrimisă la Spitalul de tuberculoză Mănăstirea Dealu. I se face radiografie, care arată tumori bine delimitate bilateral, fiind luate drept tuberculoză pulmonară. Aici prezintă din nou metroragie abundentă şi iarăşi este retrimisă maternităţii Tîrgovişte. Se practică din nou chiuretaj hemostatic şi bioptic şi de astă dată buletinul histopatologic 10 607 din 1971 stabileşte diagnosticul de corioepiteliom. Se reanimează bolnava şi se trimite la spitalul Polizu la data de 19 octombrie 1971.

Examen cu valve: col întredeschis, pierde sînge în cantităţi moderate, negricios. Corpul uterin mărit de volum, cît o sarcină în luna a III-a, păstos, sensibil. Zonele anexiale libere.

Radiografia pulmonară din 21 octombrie 1971 arată opacităţi multiple, rotunde, dezvoltate în ambii plămîni, opacitate mare, rotundă, de mărimea unei portocale mari, cu contur net, cu o zonă de claritate situată parahilar în dreapta. Dozarea gonadotrofinelor serice: 45 000 unităţi broască.

Alte analize arată: examen urină — rare hematii; hemoglobină 7,56 g%, hematocrit 32%, leucocitoză 9 000.

Probele hepatice: glicemia, VSH în limite normale; T.S. 1 min 30 sec; T.C. 7 minute.

Colposcopie: remaniere terminală cu glande închise şi deschise. Insule de ectopie.

Se indică tratament cu methotrexat 200 mg comprimate, cîte 10 mg pe zi. Bolnava tolerează foarte bine methotrexatul, avînd în acest caz o evoluţie clinică foarte bună, în sensul că uterul revine la dimensiunile normale, sistează metroragia, iar imaginile pulmonare metastazice arată şi aici evoluţia foarte favorabilă: de la imaginea cît o portocală la internare, la dimensiunile unei nuci verzi la externare (10. XII. 1971). Dozarea gonadotrofinelor în limite normale.



Fig. 29. Metastaze pulmonare bilaterale de corioepiteliom, la data de 21. X. 1971.

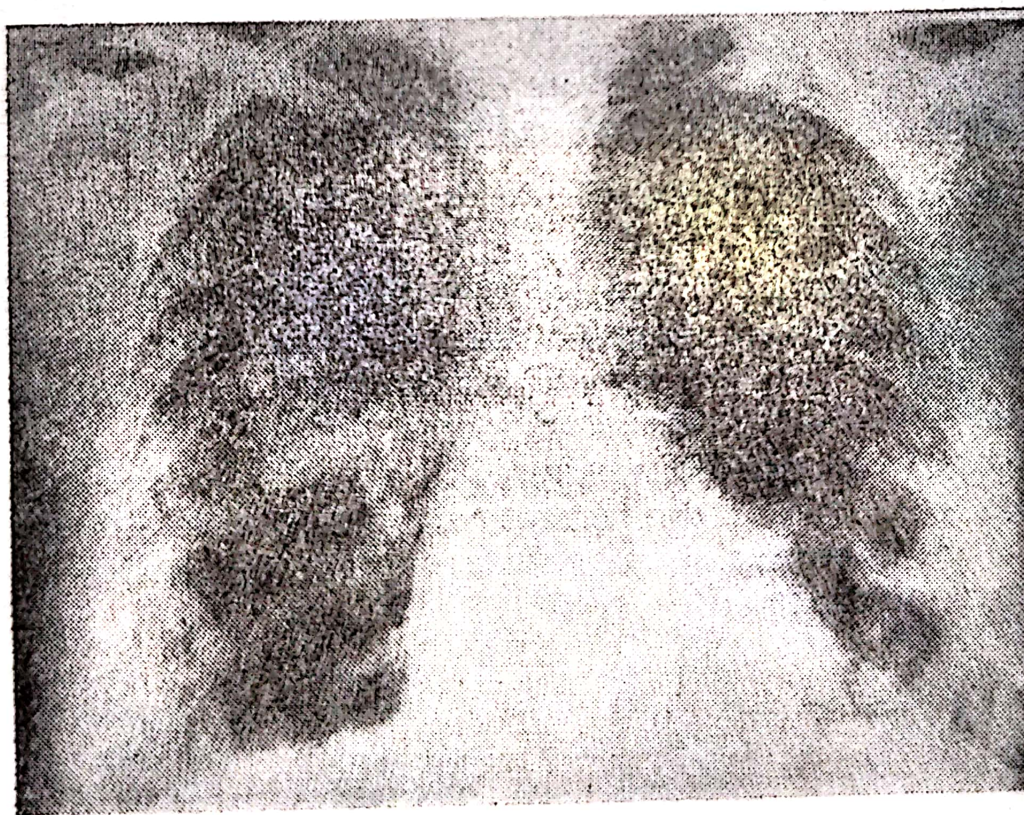


Fig. 30. Același caz. Radiografia pulmonară efectuată la data de 7. XII. 1971.
(colecția Spitalului clinic de obstetrică și ginecologie Polizu).

Revine la control peste 14 zile (25. XII. 1971). Dozarea gonadotrofinelor și radiografia pulmonară normale.

Redăm radiografiile pulmonare care arată evoluția favorabilă a bolnavei pînă la externare.

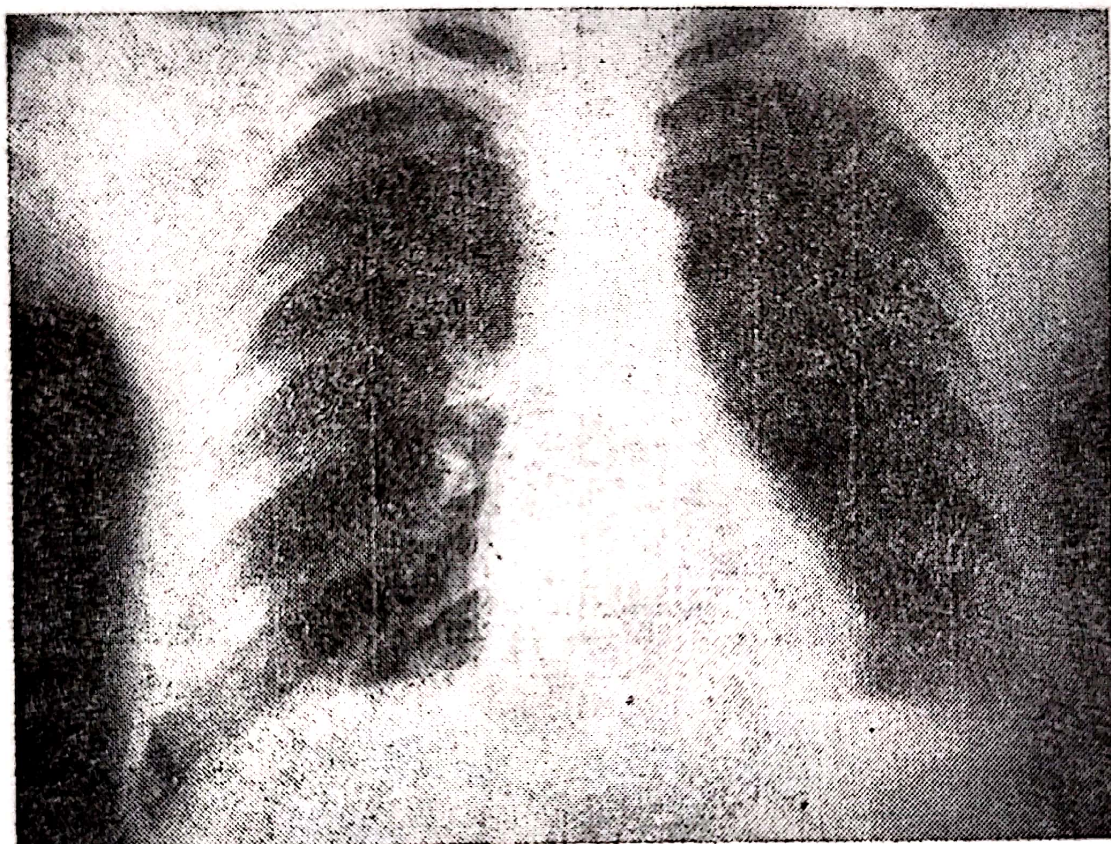


Fig. 31. Radiografie de control după 8 ani.

Reexaminată la 3 luni, în februarie și mai 1972, prezintă dozarea gonadotrofinelor normală. Radiografia pulmonară arată o discretă opacifiere în locul unde a fost tumoarea metastatică coriocarcinomatoasă.

Evoluția favorabilă, nesperată a acestui caz demonstrează, așa cum reiese din cercetarea noastră, superioritatea netă a chimioterapiei cu substanțe antimetabolice de genul methotrexatului.

BIBLIOGRAFIE

ABELLI G. — *Excepta medica*, 1967, *20*, 9.

ABUREL E. — Obstetrică și ginecologie, Curs litografiat., vol. II, 1955.

ABUREL E. — Obstetrică și ginecologie, Ed. medicală, București, 1962.

ACOSTA-SISON H. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1959, *78*.

ACOSTA-SISON H. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1962, *84*, 11.

ACOSTA-SISON H. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1964, *88*, 5.

AGUERO C. și colab. — *Surg. Gynec. Obst.*, 1970, *130*.

AITA J. A. — Manifestări neurologice în bolile generale, Ed. medicală, București, 1968.

ALESSANDRESCU DAN și colab. — Comunicare la a 9-a Săptămînă balcanică, septembrie, 1968, Istambul.

ALESSANDRESCU DAN și colab. — Comunicare simpozion tumori ovariene — USSM — 16 decembrie 1968.

ALESSANDRESCU DAN și colab. — Com. USSM — Obstetrică-ginecologie, 3 martie 1969.

ALESSANDRESCU DAN și colab. — Comunicare USSM, Soc. obstetrică-ginecologie, mai 1970.

AMIEL J. L. — *Ent. Bichat. Médecine*, 1968, 117—122.

AVEZZU G. — *Ann. Obstet. Ginec.*, 1967, *89*.

ANTONESCU I. și colab. — *Obstet. și ginec.*, 1963, *X*, 6.

ARTNER J. și colab. — *Zbl. für Gynaëk.*, 1968, *91*.

BAGGISH M. S. și colab. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1968, *102*, 3.

BAGSHAWE K. D. — *Brit. Med. Journ.*, 1963, *5*.

BAGSHAWE K. D. și colab. — *Brit. Med. Journ.*, 1969, *3*.

BAGSHAWE K. D. — *Brit. Med. Journ.*, 1970, *4*.

BATEMAN J. C. — *Amer. med. Ass.*, 1962, *189*.

BECERE C. — *Sem. Hôp. Paris*, 1964, *5*.

BEISCHER, BETTNIGER, FORTUNE — *J. Obstet. Gynec. Brit. Comm. March.*, 1970, *77*, 3.

BÉNÉ R. și colab. — *Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet.*, 1967, *19.*
BERTINI B. și colab. — *Gynec. Obst.*, 1963, *1.*
BÎRZU I. — Radiodiagnosticul clinic, Ed. medicală, București, vol. I, 1965.
BOOG, G. și colab. — *Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet.*, 1970, *22.*
BOOT L. M. și colab. — *Obstet. Ginec.*, 1967, *20*, 1.
BOUCCARRA — *Gazette med. France*, 1962, *69*, 14.
BREGULIA K. și colab. — *Geburtshilfe, Frauenheilkunde*, 1970, *30.*
BRET A. J. — *Gynec. Obstet.*, 1962, *1.*
BRET A. J. — *Sem. Hôp. Paris*, 1964, *40*, 24.
BRET A. J., GREPINET J. — *Minerva Medica*, 1966, *57.*
BRET A. J. și colab. — *Rev. prat.*, 1967, *9.*
BRET A. J. și colab. — *Rev. fr. Gynec. Obst.*, 1967, *62.*
BRET A. J. — Enc. med. Chir. Laffont et Durima, Obstetrica, 1967.
BREWER I. L. și colab. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1966, *94.*
BRUNICK, JOHNSEN și colab. — *Obstet. Gynec.*, 1970.
CAMPOGRANDE M. și colab. — *Minerva Ginecol.*, 1968, *20.*
CARR D. N. — *Med. Clin. North Amer.*, 1969, *53.*
CESARINI J. P. și colab. — *Gynec. Obstet.*, 1967, *66*, 3.
CHAN D. P. — *Brit. Med. J.*, 1962.
CHOMÉ E. — Enc. med. chir. — Ginecol., 11, 627.
COJA N. și colab. — Ginecologie, Ed. medicală, București, 1966.
COSTĂCHEL O. — Tratamentul complex al cancerului. Ed. medicală, București, 1965.
COSTĂCHEL O. — *Viața medic.*, 1959, *12.*
CRĂCIUN E. — Anatomie patologică, Ed. didactică și pedagogică, București, 1966.
CRISTEA A. și colab. — *Arch. Union Med. Balkanique*, 1966, *2*, 4—5.
CRISTEA A. și colab. — *Arch. Union Med. Balkanique*, 1966, *4*, 4—5.
CRISTEA A., ZAHARIA M. — Placenta în patologia maternă fetală, Ed. medicală, București, 1968.
DAPUNT O. — *Zbl. Gynäk.*, 1970, *92.*
DAVIDENKO A. — *Bull. anall. Rom. Sov.*, 1962, *3*, 21.
DEMAILLE A. și colab. — *Rev. Franc. Gynec. Obstet.*, 1971, *8—9.*
DINH-VAN-TUNG — *Gyn. Obst.*, 1964, *63*, 3.
DORDELMANN P. — Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 1969, *29*, 1.
DOWALD P. C. — *Brit. Med. J.*, 1962.
DUMITRESCU I. și colab. — *Obstet. ginec.*, 1968, *1*, 59.
DUMONT U. și colab. — *Rev. fr. gynéc.*, 1969.
DYKE D. C. — *Cancer*, 1967, *20.*
EATON C. J. — *J. Amer. med. Ass.*, 1969, *207.*
FILSHIE G. M. — *J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth.*, 1971, *78.*
FOX H., KLARGONGOR N. F. — *J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth.*, 1971, *78.*
GĂLMEIER W. M. și colab. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1970, *95.*

GALTOUVA şi colab. — *J. Clin. Invest.*, 1971.
GEORGESCU I. — *Obstet. Ginec.*, 1959, *4*.
GHEORGHIU N. N., TUDOR I. şi colab. — USSM, Soc. Obstetrică-ginecologie, comunicarea din 17 mai 1971.
GIANNONER R. şi colab. — *Folia Cardiol.*, 1968, *27*, 6.
GITLER M. şi colab. — *Intern. J. Gynecol. Obstet.*, 1971, *9*, 3.
GLINTER K. P. — *J. Amer. Osteopath. Ass.*, 1968, *68*.
GONDENBERG B. şi colab. — Medicina chirurgicală, Iaşi, 1967.
GREENBAUM E. I. şi colab. — *Am. J. Roentgenol.*, 1969, *105*, 4.
GUNARATNE M. — *Ceylon Med. J.*, 1969, *14*.
HAMASHIGE S. şi colab. — *J. Clin. Endocr.*, 1966, *26*.
HAM TYWAN POEN — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1962, *83*, 14.
HAMMOND C. B. — *Obstet. Gynec.*, 1967, 29.
HARRIMGTON W. J. — *Adv. Intern. Med.*, 1969, *15*.
HERSHMAN J. M. şi colab. — *Metabolism*, 1970, *19*.
HERTZ R. — Gebursthilfe und Frauenheilkunde, 1968, *28*, 9.
HOFMEISTER F. J. şi colab. — *Wisc. Med. J.*, 1968, *67*, 10.
HOPPE E. şi colab. — *Zbl. Gynäk.*, 1970, *92*.
HORN Y., şi colab. — *Gynecologia* (Basel), 1969, *168*, 4.
HOUTZAGER H. L. — *Acta Endocrinol.* (Kobenhava), 1970, *64*.
HERSCHYSNYM M. — *Amer. J. Obstet.*, 1961, *81*.
HSU C. T. şi colab. — *Am. J. Obst., Gynec.*, 1969, *103*.
IOANID S. — *Obstet. şi Ginec.*, 1959, *4*.
IVASKOVA E. şi colab. — *Folia Biol.* (Praga), 1968, *14*, 5.
JANISCH, H., WAGENBICHLER — *Wien. Klin. Wschr.*, 1968, *80*, 44.
KARIM S. M. — *Brit. Med. J.*, 1970, *1*.
KNOTH M. şi colab. — *Acta Obst. Gynec. Scand.*, 1969, *48*, 1.
KOHORN E. I. şi colab. — *J. Obst. Gynec., Brit. Comm.*, 1968, *75*, 10.
KOHLER, P. O. şi colab. — *J. Clin. Endocrin. Method.*, 1971.
KREUZER G. — *Med. Klin.*, 1970, *65*.
LAJOS L. şi colab. — Z. Geburt., Gynäk., 1969, *171*, 3.
LAJOS L. şi colab. — *Zbl. Gynäk.*, 1970, *92*, 30.
LEOPOLD G. R. — *Radiology*, 1971, *98*, 1.
LEGOOS R. şi colab. — *Rev. Franç. Gynec. Obstet.*, 1972, *3*.
LEWIS J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1966, *96*.
LEWIS J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1971, *114*, 4.
LEWIS J. — *Cancer*, 1967, *19*.
LEWELL J., JONES D. — *Brit. Med. J.*, 1967, *3*.
LIEWELLYN, JONES, DEUK — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1967.
LOPEZ M. F., de Usalde TOKO — *Ginec. Practica*, 1971, *30*, 301.
MA H. K., YIP S. K. — *J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth.*, 1971.
MA H. K. şi colab. — *J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth.*, 1971, *78*.
MACCHI L. şi colab. — *Minerva Ginec.*, 1967, *10*.
MAGGIONI G. şi colab. — *Riv. Obstet. Ginec. Prat.*, 1969, *51*, 1.
DE MARCHI A. — *Minerva Ginec.*, 1967, *1*.
MARSILETTI G. C. — *Attualita Obstet. Ginec.*, 1968, *1*.
MARTIUS H. — Manual de obstetrică. Ed. medicală, Bucureşti, 1965.

MARQUEZ-MONTER H. și colab. — *Cancer* (Philad.), 1968, 22, 1.
MATEESCU și colab. — *Obstet. Ginec.*, 1961, *4*.
MATALEN MEIR și colab. — *Amer. J. Obst. Gynecol.*, 1972, *112*, 1.
MANROZIES M. și colab. — *Bull. Fed. Soc. Gynec. Obst.*, 1969, septembrie—octombrie.
MC CORRISTON C. C. — *Am. J. Obst. Gynec.*, 1968, *101*, 3.
MELBING W. și colab. — *Dtsch. Gesund. Wes.*, 1969, *24*, 21.
MERGER R. — *Sem. Hôp. Paris*, 1964, *17*.
MEYER J. — *Obstet. Ginec.*, 1966, *28*.
MUNFORD R. S. — *Obstet. Ginec.*, 1967, *30*.
MURASHKO V. E. — *Klin. med.* (Moskva), 1970, *48*.
NECHAEVA I. D. și colab. — *Vopr. Onkol.*, 1969, *15*.
NOVAK E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1954, *67*.
NOVIKOVA L. A. și colab. — *Vestn. Akad. Med. Nauk. S.S.S.R.*, 1968, *23*.
NUSCH W. — *Geburstshilfen. Frauenheilkunde*, 1970, *30*.
OLIPHANT S., WESTERHOUT Jr. F. C. și colab. — *Acta Cytol.*, 1968, *12*, 4.
ONULESCU N. — Teză de doctorat, IMF București, 1972.
PASCASIO F. M. și colab. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1970.
PASCASIO F. M. și colab. — *Acta Med. Philipp.*, 1970, *6*, 3.
PASTINA R. și colab. — *Minerva Ginec.*, 1967, *19*.
PATTERSON S. P. — *Memphis Med. S. Med. J.*, 1969, *44*, 1.
PATTERSON W. G. — *J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth.*, 1971.
PATTILO R. A. și colab. — *Obstet. Gynec* (N.Y.), 1969, *33*, 3.
PEARSE W. H. și colab. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1969, *105*, 5.
PETIT I. — *Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet.*, 1969, *21*.
PHILLIPPE E. și colab. — *Bull. Fed. Gynec. Obstet. Franç.*, 1968, *20*.
PUIU S. — *Spitalul*, 1962, *4*.
PYSTYNEN P. și colab. — *Ann. Chir. Hynaec. Fenn.*, 1968, *57*.
QUINONES J. și colab. — *J. Nucl. Med.*, 1971, *12*.
RADECENKO N. A. — *Bul. Anal. Rom.-Sov.*, 1962, *3*.
RADULESCU și colab. — *Obstet. și Ginec.*, 1963, *3*.
RAUTER B. — *Wien. Klin. Wschr.*, 1968, *80*.
RAVINA J. H. și colab. — *Presse Méd.*, 1961, *69*.
RAVINA H. J. — *Presse Méd.*, 1967, *16*.
REDDY D. B. și colab. — *Indian J. Med. Sci.*, 1969, *23*, 10.
REVAZ C. — *Rev. Med. Suisse Rom.*, 1969, *89*.
REVAZ C., ISLER G. — *Gynaecologia* (Basel), 1969, *167*.
RIBERT M. și colab. — *Presse Méd.*, 1964, *72*.
RICHARD-WALTMAN — *Amer. J. Obst.*, 1969, *104*, 8.
RINGERTZ N. — *Acta Obst. Gynec. Scand.*, 1970, *49*.
ROSSI F. — *Riv. Ital. Ginecol.*, 1969, *53*, 3.
SAVITSKII V. P. și colab. — *Akuș. Ghinec.* (Moskva), 1970, *46*.
SAXENA B. și colab. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, *101*, 7.
SAXENA B. N., GOLDSTEIN D. P. și colab. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1968, *102*, 1.
SBÎRCEA I. și colab. — *Obstet. Ginec.*, 1966, *1*.

SERREYN R. și colab. — *Bull. Soc. Roy. Belge Gynec. Obstet.*, 1969, *39*, 4.
SCIARRO N. J. — *J. Obstet. Gynec. Brit. Comm.*, 1970, *77*.
SÎRBU P. — *Morf. Norm. și Pat.*, 1963, *8*, 4.
SNAID V., ZAVADIL M. — *Cesk. — Gynek.*, 1969, *34*, 5.
SOON EUG., REOH și colab. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1971, *110*, 3.
SPIREANU GH. — *Morf. Norm. și Pat.*, 1960, *4*.
TELEMAN GH. — *Obstet. Ginec.*, 1961, *4*.
TEMPORELLI A. și colab. — *Minerva Ginec.*, 1969, *21*.
TEOH E. S. — *Singapore Med. J.*, 1969, *10*, 1.
TIMINAGA T. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1966, *96*, 3.
ROMMASINI, DEGNA A. și colab. — *Minerva Ginec.*, *19*.
TOW W. S. H. — *Bul. Inf.*, 1967, *7*, 3.
TOW W. S. H. — *Amer. J. Obstet. Ginec.*, 1967, *97*.
TOW W. S. H. și FOX — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1966, *92*.
TURNER F. G. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1969, *103*.
VAGO O. și colab. — *Obstet. Ginec.*, 1963, *5*.
VASILIU V. — *Obstet. Ginec.*, 1968, *6*.
VECCHIETTI G., OSSIS A. — *Ginec. radiolog.*, 1965, *5*.
VECCHIETTI G. — *Minerva Med.*, 1965, *46*.
VECCHIETTI G. — *Minerva Ginec.*, 1968, *20*.
VITSE M., HOANG NGOC MINH — *Rev. fr. gynéc.*, 1969.
WALTMAN R. și colab. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1969, *104*, 8.
WESTERHOUT F. C. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1969, *103*.
YEN, STELLA și MAC MAHON, BRIAN — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, *101*, 1.
ZANDER B. și colab. — *Gynecologia*, 1961, *152*.
* * * — Profilaxia coriocarcinomului — *Brit. Med. J.*, 1968, *3*.
* * * — Ultrasunetul în diagnosticul obstetrical și ginecologic — *Attualita Obstet. Ginec.*, 1968, *14*.
* * * — Studii imunologice ale coriocarcinomului. Antigenicitatea trofoblastului. *Neoplasma*, 1969, *16*, 1.

Redactor carte: dr. Mihai Țundrea
Tehnoredactor: Marilena Tomescu

Bun de tipar: 14. III. 1973
Formatul: 16/54×84
Hîrtie: Scris I A 54×84/36,2
Coli de tipar: 12,5
Tiraj: 2 120 exempl.

Tiparul executat sub comanda nr. 166 la Întreprinderea poligrafică „Crișana" Oradea
str. Moscovei nr. 5

